



Royaume du Maroc
Ministère de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de
L'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Université Mohammed V de RABAT
Faculté de médecine et de pharmacie de rabat

Mémoire de Master

MASTER DE BIOTECHNOLOGIE MEDICALE
OPTION : BIOMEDICALE

THEME :

Méta-analyse

**La maladie COVID 19 : Facteurs de risque et l'intérêt
pronostic des D-dimères**

Présenté et soutenu publiquement le 21/12 /2019 par :
EL KETTANI Zineb

Devant le jury :

Pr, IBRAHIMI Azedine, Faculté de médecine et de pharmacie :	Président
Dr. EL KHAZRAJI Abdelhak, Hôpital militaire Mohammed V :	Encadrant
Dr. BENS Aid Mounia, Hôpital militaire Mohammed V :	Examineur
Pr. AANNIZ Tarik, Faculté de médecine et de pharmacie :	Examineur

Remerciements

A Mon maitre, Monsieur IBRAHIMI Azeddine : Directeur du laboratoire de biotechnologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie. Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je suis aussi très reconnaissante pour votre contribution à notre formation et à la recherche scientifique. J'apprécie vos compétences pédagogiques, votre sens du devoir et vos conseils avisés. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour moi un modèle à suivre. Je vous demande de trouver ici le témoignage de mes plus chaleureux remerciements et de mon plus profond respect.

A Mon maitre et encadrant de thèse, Monsieur le docteur EL KHAZRAJI Abdelhak : Docteur en biologie médical, pathologies humaines expérimentales et environnement, spécialiste en pharmacogénétique et pharmacogénomique, du laboratoire Medbiotech de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Je vous serai toujours reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer dans mon projet de fin d'étude, et de m'avoir aidé avec patience et bienveillance malgré vos grandes occupations, je vous prie de trouver ici le témoignage de mes plus vifs remerciements et mon profond respect.

Aux membres du jury ; Pr. AANNIZ Tarik et Dr. BENS Aid Mounia :

Vous me faites le grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail. Je vous remercie pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation du manuscrit. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères gratitude et mon grand respect.

Dédicaces

A mes très chers parents : Aucun mot ne saurait exprimer ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez fait pour mon instruction et mon bien-être. Je souhaite que vous trouviez dans ce travail le témoignage de ma vive reconnaissance. J'espère vous combler à mon tour.

A mes sœurs Imane, Ihsane, Kenza et à mon frère Mohammed : En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Merci d'être toujours à mes côtés.

A ma chère grand-mère Lala bani : Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Que ce modeste travail, soit l'expression de l'amour que je vous porte et que je vous porterai toujours. Vous nous avez quitté très top, mais cet amour est toujours présent et aussi fort. Que Dieu ait votre âme dans sa sainte miséricorde.

A mes amies, BATLAMOUS Badiaa et EL YACOUBI Fatima Azzahrae : Je tiens à vous remercier pour votre soutien moral et intellectuel, votre amour inconditionnel et vos encouragements. Vous avez toujours été là pour moi et vous avez toujours cru en moi. Nous sommes restés amies dans les hauts et les bas de nos vies. Je veux que vous sachiez combien je chéris notre amitié. Je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés.

Liste des abréviations

- **ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **AT** : Antithrombine
- **AVK** : Antagonistes de la vitamine K
- **CIVD**: Coagulation intravasculaire disséminée
- **CoV** : Coronavirus
- **COVID-19** : Maladie du coronavirus 2019
- **CRP** : Protéine C-réactive
- **E** : Enveloppe
- **ELISA**: Dosage immuno-enzymatique
- **FA**: fibrillation auriculaire
- **FP** : Peptide de fusion
- **HE** : Hémagglutinine transférase
- **HBPM** : Héparines de bas poids moléculaires
- **HCoV** : Coronavirus humain
- **HNF** : Héparines non fractionnées
- **H1N1**: Hemagglutinin Type 1 and Neuraminidase Type 1
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **IFN** : Interféron
- **Ig** : Immunoglobulin
- **IL** : Interleukine
- **IM** : Infarctus du myocarde
- **INR** : Quotient international normalise
- **ISTH** : La société internationale de thrombose et d'hémostase
- **L** : Séquence Leader
- **LDH** : lactate dehydrogenase
- **M** : Protéine de membrane
- **MERS** : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- **N** : Protéine de la nucléocapside
- **NCBI** : Centre national d'information sur la biotechnologie
- **NFS** : Numération formule sanguine

- **Nsps** : protéines non structurales
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **ORF** : cadre de lecture ouvert
- **PAR** : Récepteurs activés par les protéines
- **PCR** : réaction en chaîne par polymérase
- **PL** : Phospholipides
- **PP** : Polyprotéine
- **RD** : Région de différence
- **RTC** : complexe de réplication-transcription
- **RT-PCR** : PCR de transcription inverse
- **S** : Protéine de surface
- **SARS-CoV-2** : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2
- **SCA** : syndrome coronarien aigu
- **SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- **sgARN** : ARN sous génomique
- **SP** : Peptide Signal
- **SRAS** : Syndrome respiratoire aigu sévère
- **S1/S2** : Sous unité
- **Taq** : Thermus Aquaticus
- **TCA** : Temps de céphaline active
- **TD** : Domaine transmembranaire
- **TEV** : Thromboembolie veineuse
- **TMPRSS2**: Protéase transmembranaire, sérine 2
- **TQ**: Temps de Quick
- **TS** : Temps de saignement
- **TVP** : Thrombose veineuse profonde
- **USI** : Unité de soins intensifs
- **USPPI** : Urgence de santé publique de portée internationale
- **UTR** : Région non traduite
- **VWF** : Facteur de Von Willebrand
- **2019-nCoV** : 2019 Nouveau Coronavirus

Liste des tableaux

Tableau I : Classification, taxonomie, génome et la taille des coronavirus humains (HCoV)	3
Tableau II: Caractéristiques des virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS	6
Tableau III: Caractéristiques générales spécifiques pour chaque étude incluse dans la présente méta-analyse	35
Tableau IV: Association des niveaux élevés des D-dimères avec la sévérité de la maladie chez les patients atteints par la COVID-19 dans les études sélectionnées pour la méta-analyse	38

Liste des figures

Figure 1: Aspect des particules infectieuses des coronavirus.....	4
Figure 2: Représentation schématisée d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCoV-OC43).....	5
Figure 3: Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2.....	8
Figure 4: L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 11 Mars 2020	10
Figure 5: L'évolution de la pandémie du coronavirus par jour au Maroc	11
Figure 6: Schéma montrant les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID 19	12
Figure 7: Schéma montrant les différentes étapes de l'hémostase	20
Figure 8: Schéma montrant l'hémostase en cas de troubles de la coagulation.....	21
Figure 9: Illustration des mécanismes de la coagulopathie et de la pathogenèse de la thrombose dans la covid-19.....	28
Figure 10: Organigramme illustrant les étapes de la réalisation de la méta-analyse.....	33
Figure 11: Organigramme décrivant la recherche systématique de la littérature et le processus de sélection des études	34

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I : Revue bibliographique	2
I- COVID 19.....	2
1- Définition.....	2
2- L'agent pathogène	2
a- Définition	2
b- La morphologie du SARS-CoV-2	3
c- Le génome du SARS-CoV-2.....	4
d- Mode d'action.....	6
e- Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS	6
3- Epidémiologie du COVID-19 au monde.....	8
4- Epidémiologie du COVID-19 au Maroc.....	10
5- Modes de transmission.....	11
6- Symptômes et manifestations cliniques	12
7- Complications	12
8- Les facteurs de risque de mortalité.....	14
9- Diagnostic.....	15
a- Test moléculaire	15
b- Tests immunologiques ou sérologiques.....	16
c- Tests antigéniques.....	17
10- Modes de prévention.....	18
11- Traitement.....	18
II- La coagulation.....	19
1- Rappel sur l'hémostase	19
2- Classification des troubles hémostatiques.....	20
a- Troubles de la coagulation	21
b- Troubles thrombotiques.....	23
3- Méthodes et tests d'exploration in vitro de la coagulation	23
a- La numération plaquettaire.....	24
b- Le temps de céphaline activée.....	24
c- Le temps de Quick	24
d- Le temps de saignement (TS).....	24
e- Taux de fibrinogène.....	25
f- Dosage des D-dimères.....	25
4- Les anticoagulants	26
a- Définition	26
b- Classes d'anticoagulants	26
III- Implication du COVID-19 dans la coagulation	27
1- La COVID-19 et les paramètres de l'hémostase.....	27
2- La coagulation et l'inflammation	28
3- Gestion des coagulopathies	29

a- La surveillance par les tests de coagulation	29
b- Pourquoi doser les D-dimères pour les patients atteints par le COVID-19 ?	30
c- Traitement	30
d- Prévention.....	31
Chapitre II : Matériel et méthode	32
1- Type d'étude	32
2- La sélection des études	32
a- Critères d'inclusion	32
b- Critères d'exclusion.....	32
c- Critères de jugement	32
d- Le processus de sélection des études	33
3- Sélection des données	34
Chapitre III : Résultats.....	35
1- Caractéristiques des études	35
2- Intérêt pronostic des D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19.....	38
Chapitre IV : Discussion.....	40
I- Facteurs de risques liés à la maladie COVID 19	40
1- L'âge	40
2- Le sexe	40
3- Les comorbidités.....	41
4- La situation géographique	41
II- Intérêt pronostic des D-dimères	41
III- Intérêt de la thérapie anticoagulante.....	44
Chapitre V : Conclusion et perspectives	45

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde [1].

À la fin du mois de mars 2020, la propagation rapide de l'infection s'est produite dans environ 206 pays à travers le monde. Pour le moment, les statistiques de l'OMS sur la pandémie de coronavirus ont révélé un nombre total de cas infectés de 53 millions et plus de 1 millions de décès dans le monde.

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La majorité des personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certains d'entre eux évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courent un risque accru de décès par la COVID-19.

Chez les patients Présentant l'infection COVID-19 sévère, une coagulopathie et une formation de caillots intravasculaires massifs de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont fréquemment observées. Par conséquent, les tests d'exploration de la coagulation et de la fibrinolyse sont considérés très utiles pour identifier et surveiller les cas graves de COVID-19. Une augmentation du taux des D-dimères, une diminution relativement modeste de la numération plaquettaire et un allongement du temps de Quick sont des résultats typiques chez les patients atteints de COVID-19 et de coagulopathie [2-3].

L'objectif de notre travail élaboré sous forme de revue systématique et de méta-analyse est dans un premier temps d'identifier certains facteurs clinico-démographique associés à la sévérité de la maladie, et dans un deuxième temps d'évaluer l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères chez les patients atteints par la COVID 19.

Chapitre I : Revue bibliographique

I- COVID 19

1- Définition

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus. D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de « Corona Virus Disease 2019 [4].

2- L'agent pathogène

a- Définition

Le 7 janvier 2020, l'analyse moléculaire a montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus. Dans une déclaration du groupe d'étude sur les coronavirus du Comité international sur la taxonomie des virus, qui est responsable de l'élaboration de la classification officielle des virus et de la dénomination des taxons (taxonomie) de la famille des *Coronaviridae*, ce virus est officiellement reconnu comme étant apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV). Le SARS-CoV-2 est le virus responsable de la COVID-19. Le réservoir viral peut être des chauves-souris, étant donné la forte homologie du SARS-CoV-2 avec d'autres virus de type SARS trouvés chez les chauves-souris.

Les Coronavirus sont des virus à ARN et contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Les Coronavirus appartiennent à la sous-famille des *Orthocoronavirinae* dans la famille des *Coronaviridae* de l'ordre des *Nidovirales*, et cette sous-famille comprend quatre genres : *α-coronavirus*, *β-coronavirus*, *γ-coronavirus* et *δ-coronavirus*. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, du genre : *β-coronavirus* [5].

Tableau I : Classification, taxonomie, génome et la taille des coronavirus humains (HCoV) [6-7]

Coronavirus humains (HCoV)	
Type : Virus	
Ordre : Nidovirales	
Sous-ordre : Coronavirinae	
Famille : Coronaviridae	
Sous-famille : Orthocoronavirinae	
Genres : <ul style="list-style-type: none"> • Alpha-coronavirus : HCov-229E et HCoV-NL63 • Beta-coronavirus : <ul style="list-style-type: none"> Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 Clade B: SARS-CoV Clade C: MERS-CoV 	
Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb	Taille : 80 à 200 nm

b- La morphologie du SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (figure 1). Au microscope électronique, les virions des coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ».

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'héماغglutination (HE) [8].

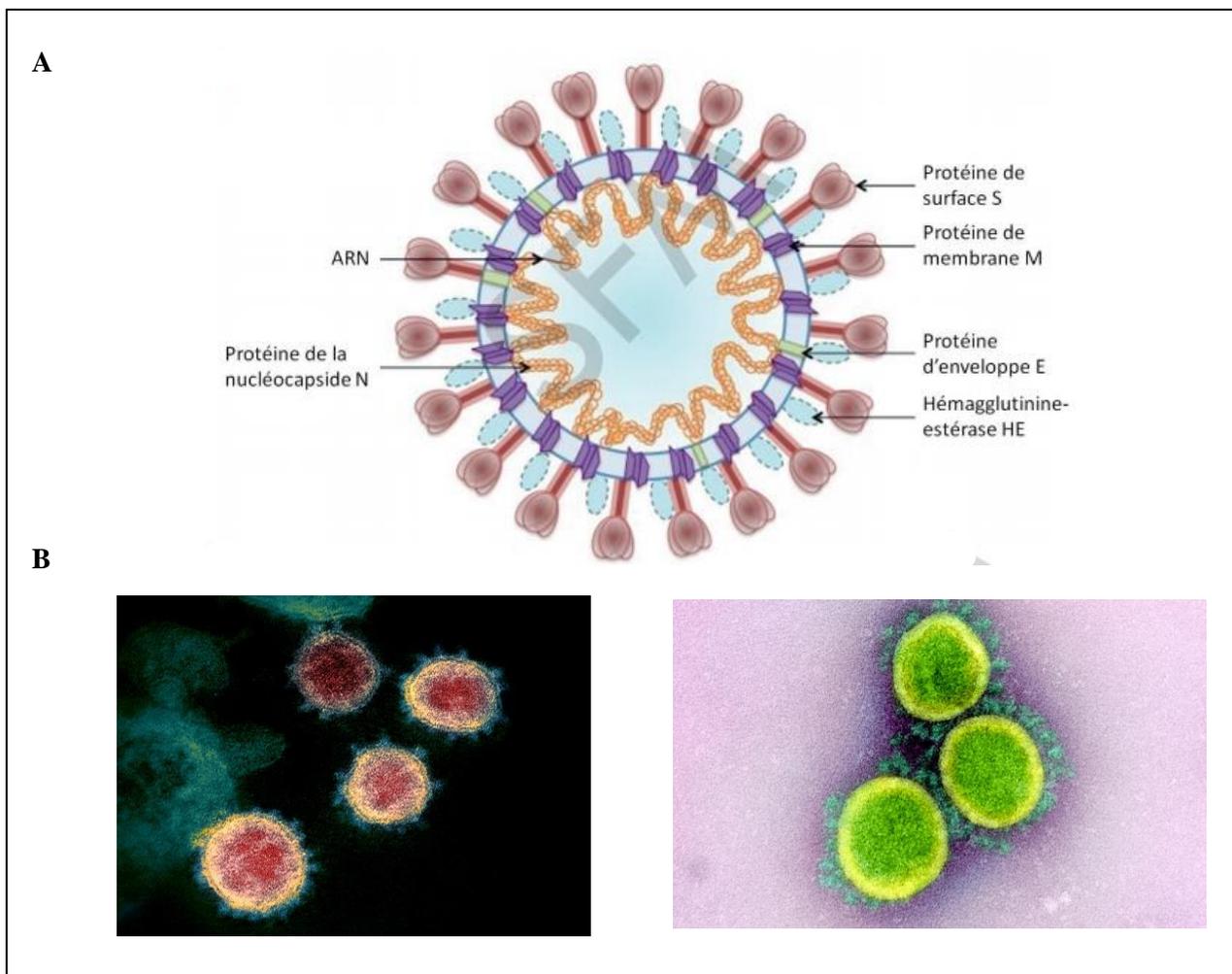


Figure 1: Aspect des particules infectieuses des coronavirus

- A. *Représentation schématique de la structure du coronavirus. Les protéines S (Spike) forment une large couronne à la surface du virus. Les protéines HE (l'hémagglutinine-estérase) forment une 2^{ème} couronne plus petite. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à l'ARN génomique.*
- B. *Micrographies de particules virales du SARS-CoV-2 en microscopie électronique à transmission [6], [9-10].*

c- Le génome du SARS-CoV-2

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codants pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsp). La structure génomique des coronavirus contient au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Les premiers ORF (ORF1a / b), situés à l'extrémité 5', environ les deux tiers de la longueur totale du génome, et codent pour une polyprotéine 1a, b (pp1a, pp1b). D'autres ORF sont situés sur l'extrémité 3' et codent pour au moins quatre protéines structurales :

- La glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- Les protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).

En plus des quatre principales protéines structurales, il existe des protéines structurales et accessoires spécifiques à l'espèce, telles que la protéine HE, la protéine 3a / b et la protéine 4a / b. Une fois que le génome viral pénètre dans le cytoplasme de la cellule - cible, et étant donné qu'il s'agit d'un génome d'ARN de sens positif, il se traduit en deux polyprotéines 1a, b (pp1a, pp1b). Ces polyprotéines sont transformées en 16 protéines non structurales (NSP) pour former un complexe de réplication-transcription (RTC) qui est impliqué dans la transcription et la réplication du génome. Par conséquent, un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques (sgARN) est synthétisé par RTC sous forme de transcription discontinue.

Les protéines non - structurales (Nsps), qui sont générés en tant que produits de clivage des polyprotéines virales à cadre de lecture ouverts 1ab (ORF1ab), s'assemblent pour faciliter la réplication et la transcription virales. L'ARN polymérase ARN-dépendante, également connue sous le nom de Nsp12, est le composant clé qui régule la synthèse de l'ARN viral avec l'aide de Nsp7 et Nsp8. De plus, cinq protéines accessoires sont codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 et ORF10. Le SARS-CoV-2 semble cibler préférentiellement l'épithélium respiratoire où il pénètre dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme ACE2 [11-12].

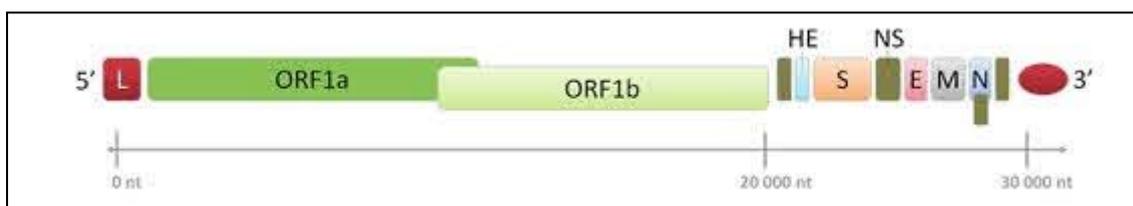


Figure 2: Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCoV-OC43) [6]

Le génome du HCoV-OC43 comporte 31 728 nucléotides (nt). Les extrémités 5' (L=séquences leader, rectangle rouge) et 3' (queue poly A, cercle rouge) sont non codantes. Les 2 premiers tiers du génome sont constitués de 2 ORF chevauchantes, ORF1a et ORF1b, codant le complexe de réplication/transcription. Les gènes codant les protéines de structure sont toujours dans le même ordre : HE/S/E/M/N. Les ORF codant les protéines non structurales (en marron clair sur le schéma) sont en nombre et en position selon les espèces de coronavirus [6].

d- Mode d'action

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules - cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale. Comprendre le mécanisme du SARS-CoV-2 pourrait fournir plus d'informations sur la transmission virale et révéler des cibles thérapeutiques. Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2 [12].

e- Comparaison entre les virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS

Le SARS-CoV-2 est un virus bêta-corona qui partage des similitudes avec les virus du SARS et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), qui étaient auparavant responsables d'endémies en 2003 et 2012. (Tableau 1). Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est moins mortel mais bien plus transmissible que le MERS-CoV ou le SARS-CoV [13], [14].

Tableau II: Caractéristiques des virus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS [15-16]

Virus	SARS-CoV-2	SARS-CoV (ou SARS-CoV-1)	MERS-CoV
Maladie	Covid-19	SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère)	MERS (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
Année d'apparition	Décembre 2019	Novembre 2002	Avril 2012
Symptômes	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.	D'une maladie asymptomatique ou bénigne à une détresse aiguë des voies respiratoires supérieures et à une défaillance multi-organique entraînant la mort. Varie entre les individus. Des vomissements et des diarrhées sont également signalés.

Transmission interhumaine	<ul style="list-style-type: none"> • Gouttelettes respiratoires • Contact étroit avec des patients malades • fécale-orale • aérosol 	<ul style="list-style-type: none"> • Gouttelettes respiratoires • Contact étroit avec des patients malades • Fécal-oral • Aérosol 	<ul style="list-style-type: none"> •Gouttelettes respiratoires • Contact étroit avec des patients / chameaux malades
Période d'incubation	4 -12 jours	2 -7 jours	5 - 15 jours
Taux de mortalité	6,6%	9,6%	34,3%.
Réservoir	La Chauve-souris	La Chauve-souris	Le dromadaire
Origine	Hubei, Chine	Guangdong, Chine	Arabie Saoudite
Récepteur cible	ACE-2	ACE-2	DPP4, également connu sous le nom de CD26

Le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, donc ils partagent plusieurs similitudes. L'analyse phylogénétique démontre que le SARS-CoV-2 partage respectivement 50 et 80,0% d'identité nucléotidique avec le MERS-CoV et le SARS-CoV [17].

Des études révèlent que le SARS-CoV-2 est très similaire en structure et en pathogénicité avec le SARS-CoV, mais la protéine structurale la plus importante, c'est-à-dire la protéine de pointe (S), est légèrement différente chez ces virus. La présence d'un site de clivage de type furine dans le SARS-CoV-2 facilite l'amorçage de la protéine S et pourrait augmenter l'efficacité de la propagation du SARS-CoV-2 par rapport aux autres coronavirus bêta. Ainsi, les inhibiteurs de la furine peuvent être ciblés comme thérapies médicamenteuses potentielles pour le SARS-CoV-2 [16].

Les analyses génomiques ont montré que les séquences génomiques de SARS-CoV-2 et SARS-CoV ont une homologie extrêmement élevée au niveau nucléotidique. La structure du génome du SARS-CoV-2 ressemble à celle des autres bêta-coronavirus, avec l'ordre du gène 5'-réplicase ORF1ab-S-enveloppe (E) -membrane (M) -N-3'. Le gène ORF1ab de réplicase longue du SARS-CoV-2 a une longueur de plus de 21 kb et contient 16 protéines non structurales prédites et un certain nombre de cadres de lecture ouverts (ORF) en aval susceptibles de fonction similaire à ceux du SARS-CoV [18].

La comparaison génomique entre le SARS et le SARS-CoV-2 a montré qu'il n'y a que 380 substitutions d'acides aminés entre le SARS-CoV-2 et les coronavirus de type SARS, principalement concentrées dans les gènes protéiques non-structuraux, tandis que 27 mutations ont été trouvées dans les gènes codants pour la protéine de pointe virale S responsable de la liaison au récepteur et de l'entrée cellulaire. Ces mutations pourraient expliquer la pathogénicité apparente plus faible du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV, mais des études complémentaires sont nécessaires [19].

Il existe six régions de différence (RD) dans la séquence du génome entre le SARS-CoV et le SARS-CoV-2, et les RD sont nommées selon l'ordre de découverte. RD1, RD2 et RD3 (respectivement 448nt, 55nt et 278nt) sont des séquences codantes partielles du gène orf lab ; RD4 et RD5 (315nt et 80nt, respectivement) sont des séquences codantes partielles du gène S ; RD6 a une taille de 214nt et fait partie de la séquence codante des gènes orf7b et orf8. Ces DR peuvent fournir de nouveaux marqueurs moléculaires pour l'identification du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV, et également aider à développer de nouveaux médicaments contre le SARS-CoV-2 [5]. Une analyse phylogénétique a montré que la distance du SARS-CoV (AY274119) est plus proche des souches du SARS-CoV-2 que du MERS-CoV (KC164505, JX869059) [5].

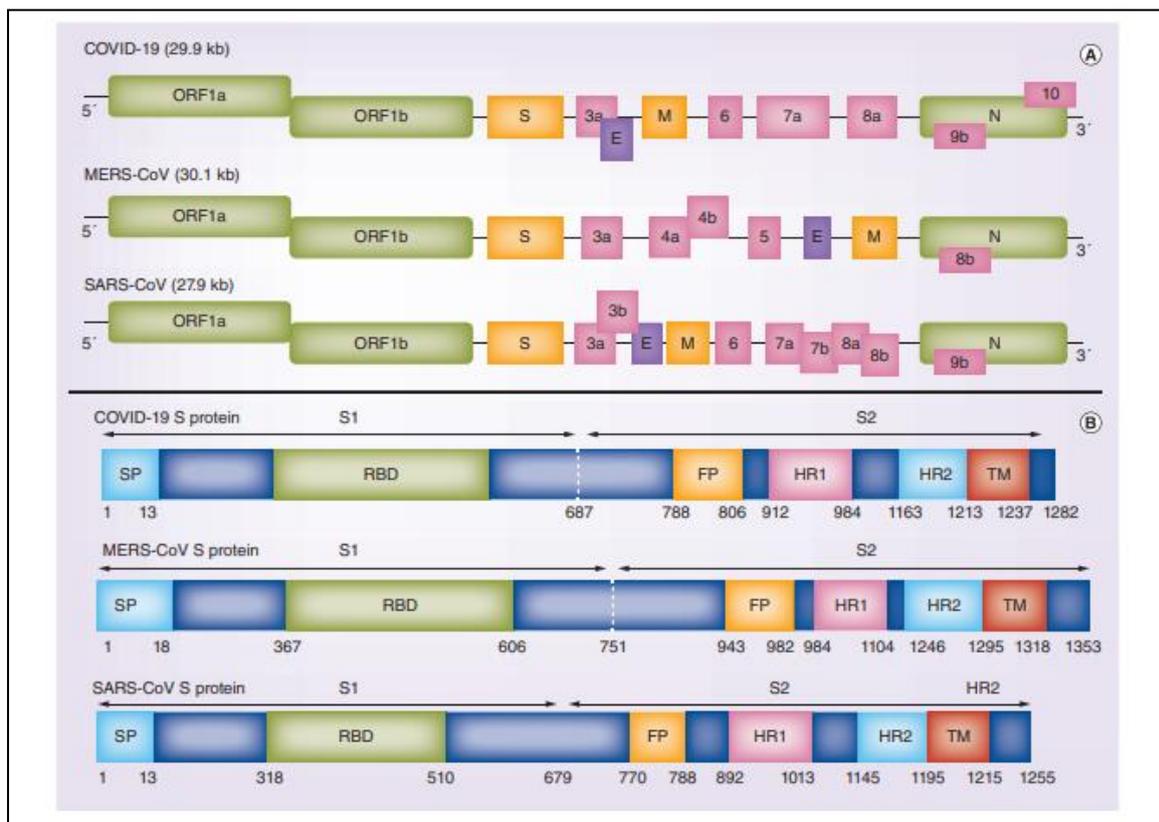


Figure 3: Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 [17]

(A) La structure du coronavirus comprenant les protéines structurales 5'-UTR, ORF 1a / b, y compris les glycoprotéines S, E, membranaire (M) et nucléocapside (N) ainsi que plusieurs protéines accessoires (telles que orf 3, 6, 7a, 7b, 8 et 9b) et le 3'-UTR.

(B) Comparaison des protéines S de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. SP, domaine de liaison au récepteur, FP, HR1 / 2 et TD.

3'-UTR : région 3'-non traduite; 5'-UTR: région 5'-non traduite; COVID-19: Maladie à coronavirus 2019; E: enveloppe; FP: peptide de fusion; HR1 / 2: répétition Heptad 1/2 MERS-CoV: syndrome respiratoire du Moyen-Orient-coronavirus; ORF: cadre de lecture ouvert; S: pointe; SARS-CoV: syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus; SP: peptide signal; TD: domaine transmembranaire [17]

3- Epidémiologie du COVID-19 au monde

La courbe épidémiologique peut être divisée en trois phases :

- L'épidémie locale par exposition sur le marché de gros alimentaire susmentionné marque la première phase en décembre 2019, à la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, et qui est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. L'émergence de nouveaux cas en dehors de Wuhan a été signalée le 13 janvier 2020, un total de 41 cas a été confirmés. L'analyse épidémiologique a montré que déjà dans cette phase initiale, la transmission d'une personne à une autre s'était produite par contact étroit.
- La deuxième phase a débuté le 13 janvier, marquée par une expansion et une propagation rapide du virus dans les hôpitaux (infection nosocomiale) et par une transmission familiale (transmission par contact rapproché). Dans cette phase, l'épidémie s'est propagée de Wuhan à d'autres régions. Le premier cas en dehors de la Chine a été signalé en Thaïlande le 13 janvier, causé par un résident de Wuhan voyageant dans ce pays. Le 19 janvier, des cas ont été signalés en dehors de Wuhan, dans la ville de Pékin et dans la province du Guangdong, indiquant que le virus s'était propagé en Chine et que le nombre total de cas confirmés était passé à 205. Le 23 janvier, 29 provinces, plus six pays étrangers, avait signalé un total de 846 cas confirmés, soit une augmentation d'environ 20 fois par rapport à la première phase. Pendant ce temps, la ville de Wuhan a mis en place un arrêt de tout mouvement à l'intérieur et à l'extérieur de la ville.
- La troisième phase a débuté le 26 janvier, marquée par l'augmentation rapide des cas en grappes. Le 10 février, une analyse rétrospective a montré que le nombre de cas en grappes représentait 50 à 80% de tous les cas confirmés à Pékin, Shanghai, Jiangsu et Shandong. Le 30 janvier, le nombre a été multiplié par 240, atteignant 9826 cas confirmés, et l'OMS a déclaré cette épidémie une USPPI (Urgence de santé publique de portée internationale). Le 11 février, 44 730 cas confirmés et 16 067 cas suspects avaient été signalés dans environ 1386 comtés et districts de Chine. Le 12 février, en raison de l'adoption d'une nouvelle définition clinique du diagnostic dans la province du Hubei, les cas nouvellement confirmés sont passés à 14 840, dont 13 332 cas étaient basés uniquement sur le diagnostic clinique. À ce moment-là, 25 pays avaient signalé 60 329 infections, soit 1471 fois le nombre initial. Il convient de noter que le 3 février semble être un point de basculement de l'épidémie, à partir duquel le nombre quotidien de cas confirmés en dehors du Hubei a commencé à diminuer. On ne sait pas si cela reflète le succès du "Wuhan lock-down" et d'autres mesures de santé publique, ou la réduction de la transmission du virus pour d'autres raisons. Le 11 février, 1716 membres du personnel médical de 422 établissements médicaux ont été infectés, dont 1688 cas confirmés ont été analysés. Parmi eux, 64% ont été infectés dans la ville de Wuhan et 23,3% dans le reste du Hubei, à l'exclusion de Wuhan. Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a

officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considéré comme une pandémie mondiale [20].

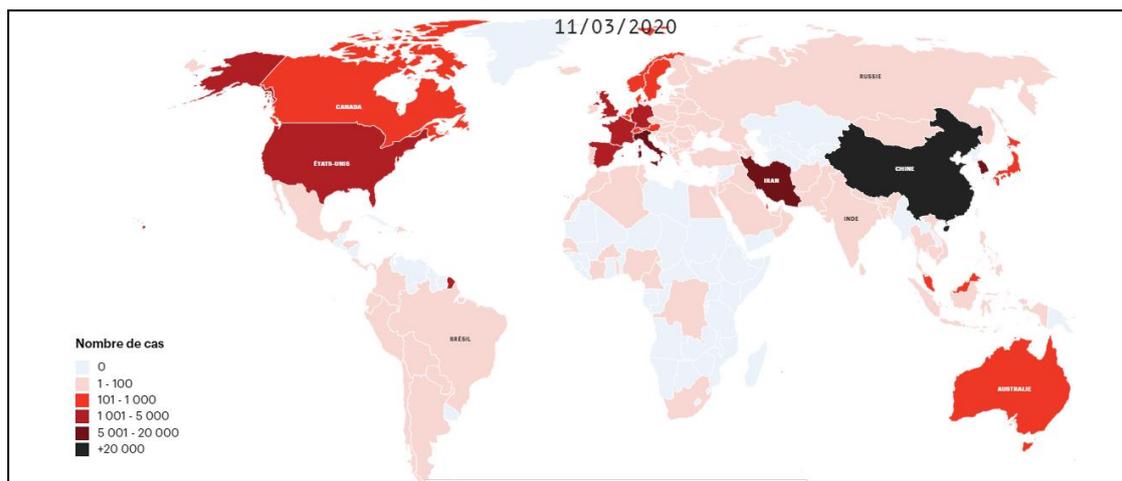


Figure 4: L'évolution de la propagation du COVID-19 dans le monde le 11 Mars 2020 [21]

- En date du 30 novembre 2020, 63 236 129 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 1 467 900 personnes en sont décédées. Le virus est actuellement présent dans plus de 180 pays sur cinq continents [21].

4- Epidémiologie du COVID-19 au Maroc

Le Maroc a enregistré son premier cas de COVID-19 au 02 mars 2020 à Casablanca. Il s'agissait d'un Marocain arrivant de l'Italie, le deuxième cas a également été confirmé le même jour, impliquant une Marocaine de 89 ans résidante également en Italie.

Le Maroc a réagi plus rapidement et plus efficacement que les autres pays d'Afrique du Nord en décrétant dans l'état d'urgence et le verrouillage total du pays. Au cours de la semaine du 9 au 15 mars 2020, le Maroc a mis en œuvre des mesures pour contenir la propagation de l'épidémie. Ainsi, les vols vers plusieurs pays ont été suspendus. Le ministère de l'Education nationale, de la formation professionnelle, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique a annoncé la fermeture des crèches, écoles, collèges, lycées et universités à partir du 16 mars et jusqu'à nouvel ordre. Le 16 mars, le Ministère de l'Intérieur a ordonné la fermeture de nombreux espaces publics et installations du domaine public. Le 19 mars, le Ministère de l'intérieur a déclaré l'état d'urgence sanitaire et restreint la circulation au Maroc. En parallèle, des mesures accompagnant la mise en œuvre de confinement général ont été suivies. L'obligation de porter un masque à l'extérieur a été décidée depuis le mardi 7 avril. À Casablanca, Benslimane et Nouaceur, des milliers de lits d'hôpitaux sont ont été installés pour recevoir des patients du nouveau coronavirus (COVID-19) dans le Royaume [22-23].

Le Lundi 30 Novembre 2020, le ministère de la santé a annoncé un nouveau bilan de 356 336 de contaminations dans le royaume depuis le premier cas signalé le 2 mars et de 305 291 de personnes totalement rétablies, soit un taux de guérison de 81,7%. Quant au taux de létalité, il est de 1,7%. Le nombre de décès est de 5 619 (Figure 5) [24].

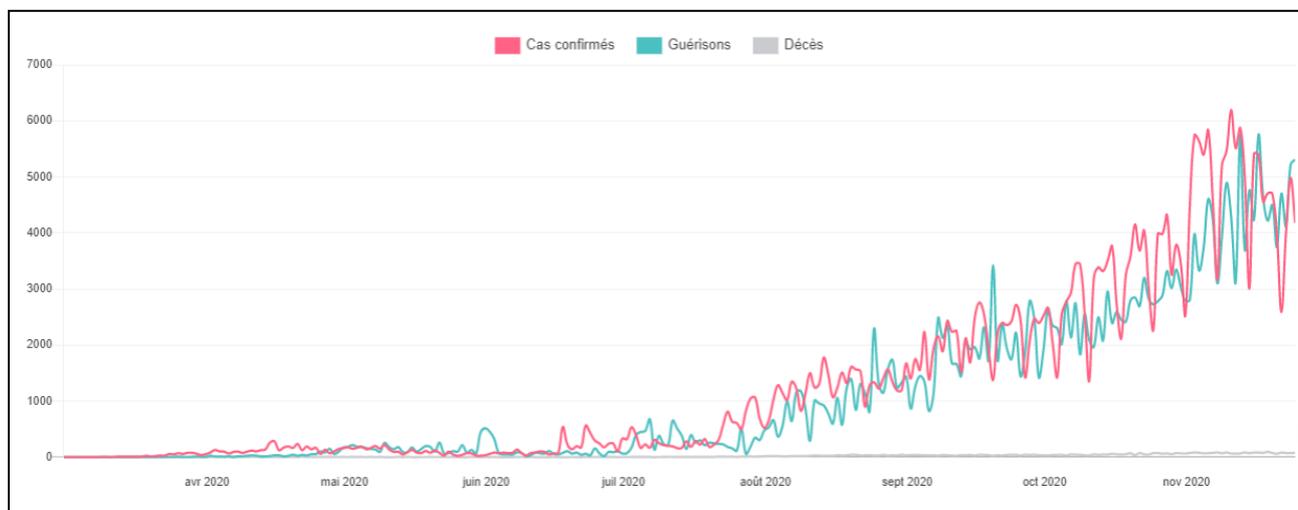


Figure 5: L'évolution de la pandémie du coronavirus par jour au Maroc [25]

5- Modes de transmission

Il existe trois voies de transmission principales pour le COVID-19 :

- La transmission de gouttelettes, elle a été signalée lorsque des gouttelettes respiratoires (produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue) sont ingérées ou inhalées par des personnes proches à proximité ;
- La transmission par contact, elle peut se produire lorsqu'un sujet touche une surface ou un objet contaminé par le virus et touche ensuite sa bouche, son nez ou ses yeux ;
- La transmission par aérosol, elle peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection lors de l'inhalation de fortes doses d'aérosols dans les poumons dans un environnement relativement fermé.
- En plus de ces trois voies, une étude a également indiqué le système digestif comme voie de transmission potentielle de l'infection au SARS COV2. Étant donné que les patients présentaient des symptômes d'inconfort abdominal et de diarrhée, les chercheurs ont analysé quatre ensembles de données avec des transcriptomes unicellulaires du système digestif et ont constaté que l'ACE2 était fortement exprimée dans les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon [26].

6- Symptômes et manifestations cliniques

Les patients atteints de COVID-19 ont une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent également apparaître chez certaines personnes, comme des courbatures et des douleurs, une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, une diarrhée, une perte du goût ou de l'odorat, une éruption cutanée ou une décoloration des doigts de la main ou du pied. Ces symptômes sont généralement bénins et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets.

La plupart des patients (environ 80 %) guérissent sans qu'il soit nécessaire de les hospitaliser. Environ une personne sur cinq contractant la maladie présente des symptômes graves, notamment des difficultés à respirer. Les personnes plus âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé (hypertension artérielle, problèmes cardiaques ou pulmonaires, diabète ou cancer) ont plus de risque de présenter des symptômes graves [27].

Les symptômes peuvent prendre entre 2 et 14 jours pour apparaître (7 jours en moyenne).

Une personne est contagieuse 2-3 jours après l'exposition, même si elle ne présente aucun symptôme [28].

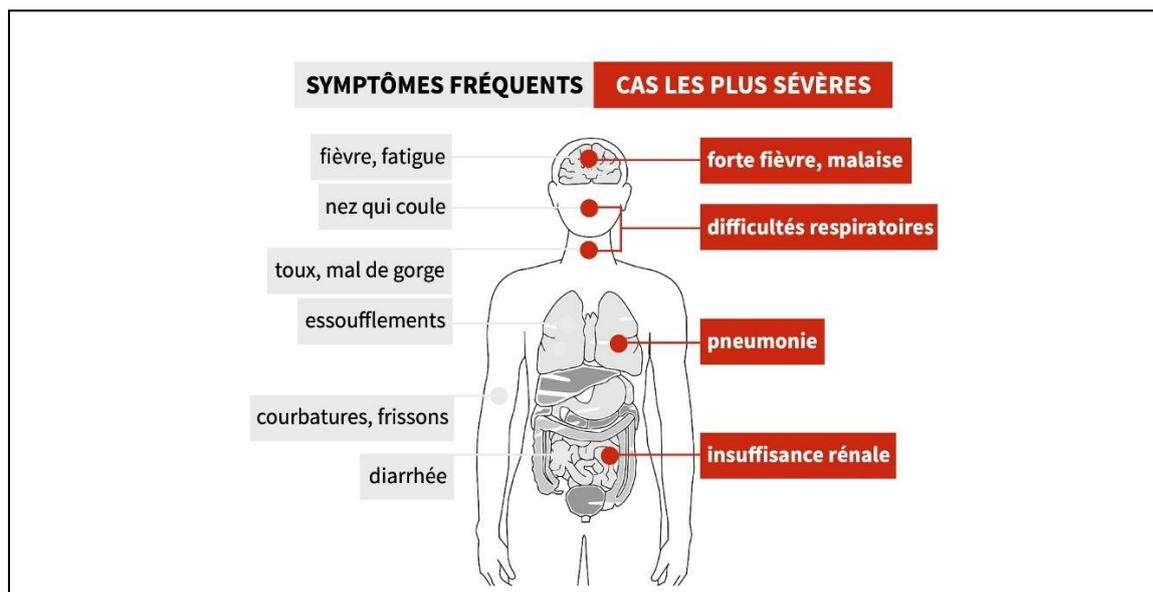


Figure 6: Schéma montrant les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID 19 [29]

7- Complications

Le COVID-19 provoque des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences : neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. De plus, un séjour en réanimation avec une immobilisation prolongée, parfois

une trachéotomie, peut entraîner des complications. Certaines de ces complications nécessitent l'intervention d'un orthophoniste [30].

Les complications comprennent :

- **Une insuffisance respiratoire aiguë :** Une caractéristique unique de l'insuffisance respiratoire associé au COVID-19 est une compliance pulmonaire relativement préservée et un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel élevé, avec des rapports de pathologie démontrant systématiquement des microthrombus pulmonaires diffuses à l'autopsie. Les poumons peuvent réduire considérablement leurs capacités de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone. L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause de décès [31].
- **Des infections secondaires :** Une complication possible mais pas courante. La perturbation du surfactant et des cellules dans les voies respiratoires peut fournir un accès et une riche source de nutriments, favorisant une croissance bactérienne rapide. L'impact du changement du microbiome et le facteur de virulence bactérienne peuvent modifier les réponses immunitaires au SARS-CoV-2, entraînant un rebond du titre viral et une mortalité élevée chez les patients sévères et critiques [32].
- **Des lésions rénales aiguës :** L'atteinte rénale chez les patients atteints de COVID-19 est courante et peut aller de la présence d'une protéinurie et d'une hématurie à une lésion rénale aiguë nécessitant un traitement de remplacement rénal. La pathogenèse de la lésion rénale aiguë chez les patients atteints de COVID-19 est probablement multifactorielle, impliquant à la fois les effets directs du virus SARS-CoV-2 sur le rein (glomérulopathie et coagulopathie...) et les mécanismes indirects résultant des conséquences systémiques d'une infection virale [33].
- **Des lésions myocardiques :** Les réponses inflammatoires systémiques avec pneumonie peuvent conduire à une insuffisance myocardique non ischémique, en particulier en présence de maladies cardiovasculaires préexistantes. Une grande proportion des lésions myocardiques est attribuée à l'infarctus du myocarde de type I et II, défini comme une thrombose causée par la rupture de la plaque et causée par le déséquilibre de l'offre et de la demande d'oxygène du myocarde. Cela serait dû aux effets combinés de l'inflammation, des comorbidités cardiovasculaires et d'autres facteurs de risque (par exemple, un âge plus avancé). Il existe également une possibilité de lésion myocardique non coronaire et de cardiomyopathie de stress, qui peut être causée par un stress émotionnel sévère et / ou des blessures physiques lors d'urgences de santé publique [34].
- **Des coagulopathies :** La coagulopathie associée au COVID-19 est caractérisée par une légère thrombocytopénie, un léger allongement du temps de prothrombine, des taux élevés

de D-dimères et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur von Willebrand. Les niveaux des D-dimères, des produits de dégradation de la fibrine réticulée, sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose, la nécessité d'une assistance ventilatoire et la mortalité [35].

- **Une atteinte du système nerveux central** : Outre l'insuffisance respiratoire, de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux invalidants. Le COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme [36].

8- Les facteurs de risque de mortalité

Les facteurs de risque de mortalité et d'excrétion virale chez les patients atteints de coronavirus 2019 sont : Un âge avancé, une hypertension artérielle, une hypoxie, une insuffisance rénale, des comorbidités, une lymphocytopénie et une élévation de l'alanine-aminotransférase, des D-dimères, de la créatine kinase, de la troponine cardiaque I haute sensibilité, du temps de Quick et de la gravité de la maladie. Ils sont associés à l'admission en unité de soins intensifs. L'utilisation d'hydroxychloroquine a été associée à une diminution de la mortalité.

Les personnes les plus à risque sont les personnes âgées et présentant d'autres problèmes de santé comme l'hypertension artérielle, des problèmes cardiaques et du diabète. Le taux de mortalité augmente avec l'âge ; il est de 0,2 % pour les personnes les plus jeunes (de 10 à 39 ans), mais atteint 14,8 % pour les personnes âgées de 80 ans et plus. Des études antérieures sur le SARS-CoV ont montré que les personnes les plus âgées avaient des réponses innées de l'hôte plus fortes à l'infection virale que les jeunes adultes, avec une augmentation de l'expression différentielle des gènes associés à l'inflammation, alors que l'expression de l'interféron bêta de type I était réduite. L'âge - dépendants de la fonction des lymphocytes T et des lymphocytes B et la production excessive de cytokines de type 2 pourraient conduire à un déficit du contrôle de la réplication virale et à des réponses pro-inflammatoires plus prolongées, conduisant potentiellement à de mauvais résultats.

Dans une étude, une augmentation de la troponine cardiaque de haute sensibilité I pendant l'hospitalisation a été observée chez plus de la moitié des personnes décédées. Aussi, environ 90% des patients hospitalisés atteints de pneumonie avaient une activité de coagulation accrue, marquée par une augmentation des concentrations des D-dimères. Des niveaux élevés des D-dimères ont une association rapportée avec une mortalité chez les patients [37-38].

9- Diagnostic

En l'absence de médicaments thérapeutiques ou de vaccins spécifiques contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), il est essentiel de détecter la maladie à un stade précoce et d'isoler immédiatement la personne infectée de la population saine.

Les échantillons sanguins et respiratoires, notamment de gorge, oropharyngés et nasaux, et de salive sur des patients suspects sont utilisés comme échantillons cliniques pour la détection des virus respiratoires. Les échantillons sont soumis à des tests moléculaires, sérologiques et antigéniques spécifiques au COVID-19 pour le diagnostic biologique [8].

Le diagnostic de COVID-19 repose sur un ensemble de critères épidémiologiques (contact pendant la période d'incubation), de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques (tests d'amplification des acides nucléiques) et d'imagerie.

La qualité de la réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont des points essentiels pour éviter les faux négatifs. Le scanner thoracique peut être utilisé comme un test diagnostique efficace du COVID-19 [39].

a- Test moléculaire

- **La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) :** est actuellement l'une des méthodes d'analyses biologiques les plus largement utilisées pour détecter, suivre et étudier le virus SARS-CoV -2 [40].

La méthode utilise des marqueurs fluorescents pour détecter le matériel génétique ciblé. La transcription inverse est un processus dont la transcriptase inverse, ou rétrotranscriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Ainsi l'ADN peut être amplifié ce qui est un élément-clé du processus RT-PCR en temps réel pour la détection des virus. Les étapes de ce test se font comme suit :

La première étape consiste à rétrotranscrire l'ARN du coronavirus en ADN complémentaire ou ADNc qui sera par la suite amplifié. Cette étape est assurée par une ADN-polymérase-ARN-dépendante qui synthétise le brin d'ADNc simple brin à partir de la matrice ARN. Le second brin est synthétisé grâce à une amorce et une ADN polymérase, à partir de là, les étapes sont les mêmes qu'une PCR. Un cycle de PCR se compose des étapes suivantes :

La première étape est la dénaturation. Classiquement, il s'agit de chauffer l'échantillon pendant 10 à 15 minutes à 95 °C. Lors de cette étape, les deux brins de l'ADNc se séparent.

La deuxième étape est l'hybridation. Elle se déroule à une température comprise entre 50 et 60 °C, les amorces sont de courtes séquences ADN qui se fixent spécifiquement à l'ADN à amplifier. Les amorces fonctionnent par paires : une sens et une anti-sens. L'amorce sens (5'-3') servira de base pour l'élongation du brin anti-sens et l'amorce anti-sens (3'-5') servira

de base pour l'élongation du brin sens (5'-3'). La température de cette étape est choisie en fonction du T_m des amorces qui dépendent de leur séquence.

La troisième étape est L'élongation. Elle est réalisée classiquement par l'enzyme, la Taq polymérase, qui est active à 72 °C. La Taq polymérase se fixe à l'amorce et synthétise un brin d'ADN complémentaire à la matrice grâce aux désoxyribonucléotides disponibles dans le milieu.

Après cette étape, le cycle reprend du début. Les cycles se succèdent jusqu'à que la quantité d'amplicon est suffisamment importante pour être détecté. Toutes ces étapes sont totalement automatisées et réalisées dans un appareil appelé thermocycleur.

En règle générale, le test par PCR est positif 1 à 2 jours avant le début des symptômes et dans les deux à trois semaines suivantes.

Parmi les avantages de cette méthode c'est qu'elle se caractérise par une détection rapide et simple, une sensibilité et une spécificité élevées. Le problème avec le test RT-PCR en temps réel est le risque d'obtenir des résultats faux négatifs et faux positifs. Ainsi, un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection au COVID19 et ne doit pas être utilisé comme le seul critère pour les décisions de traitement ou de prise en charge des patients. Il semble que la combinaison de RT-PCR en temps réel et des caractéristiques cliniques facilite la gestion de l'épidémie de SARS-CoV-2 [41].

b- Tests immunologiques ou sérologiques

Les tests sérologiques permettent de détecter dans le sang les anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2 (agent du COVID-19) indiquant ainsi que la personne testée a été infectée et a développé des anticorps spécifiques en réponse à l'infection. En règle générale, les anticorps de type IgG sont détectables dans le sang à partir du 15e jour suivant le début des symptômes. On distingue les tests dit tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et les tests immunochromatographiques.

- **ELISA** : est un test qualitatif ou semi-quantitatif de la production d'anticorps, sur prélèvement sanguin par prise de sang veineux. C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Les tests immuno-enzymatiques (ELISA) de détection des anticorps

dirigés contre les antigènes du SARS-CoV-2 sont en cours de développement et ne sont pas encore entièrement validés.

- **Les tests immunochromatographiques** : tests quantitatifs, peuvent être réalisés en dehors d'un laboratoire médical agréé, sur prélèvement sanguin par ponction capillaire. Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum [42].

c- Tests antigéniques

Un antigène est la partie d'un pathogène qui déclenche une réponse immunitaire. Les tests de diagnostic rapide basés sur la détection d'antigènes détectent la présence de protéines virales (antigènes) exprimées par le virus SARS-COV-2 dans un échantillon prélevé au niveau des voies respiratoires (écouvillonnage oro ou nasopharyngé, crachats). Si l'antigène cible est présent en concentration suffisante dans l'échantillon, il se lie à des anticorps spécifiques fixés sur une bande de papier enfermée dans un boîtier en plastique et génère un signal visuellement détectable, généralement dans les 30 minutes. Les antigènes ne sont détectés que lorsque le virus se réplique activement, d'où l'utilité de ces tests en phase aiguë ou précoce de l'infection. Si ces tests démontrent les performances requises, ils pourront être utilisés comme tests de triage pour identifier rapidement les patients atteints de la COVID-19, réduisant ainsi la nécessité de recourir au test de confirmation moléculaire, ce qui faciliterait l'application appropriée des mesures d'isolement et de lutte contre l'infection. Le bon fonctionnement de ces tests dépend de plusieurs facteurs tels que : Le délai d'apparition de la maladie, la concentration du virus dans l'échantillon, la qualité de l'échantillon prélevé, la manière avec laquelle il est traité et la formulation des réactifs. Les antigènes du SARS-CoV-2 peuvent être détectés avant l'apparition des symptômes du COVID-19 (dès l'apparition des particules virales du SARS-CoV-2) avec des résultats de test plus rapides, mais avec moins de sensibilité que les tests PCR pour le virus [43].

Ces tests sont rapides et d'une haute spécificité, mais ils sont caractérisés par une faible sensibilité. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du COVID-19 comme l'a souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa position du 08 avril 2020 [44].

10- Modes de prévention

Il est important de prévenir la propagation de COVID-19, car il est très contagieux et dangereux pour certaines personnes comme celles dont le système immunitaire est défaillant et les personnes de plus de 60 ans.

Selon l'OMS, les moyens de prévention efficaces pour ne pas contracter le COVID-19, mais aussi pour éviter sa propagation, sont :

- Respecter une distance de sécurité d'au moins un mètre avec les autres
- Se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon ou avec un désinfectant à base d'alcool
- Éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche.
- Couvrir la bouche et le nez avec le coude plié ou un mouchoir lorsque vous toussiez ou éternuez
- Porter un masque médical
- Éviter tout contact rapproché avec les autres
- Ne pas assister aux réunions ou événements publics et évitez les espaces bondés
- Nettoyer les surfaces de la maison, du travail ou du transport utilisés avec des produits de nettoyage le plus souvent possible. Cela peut aider à réduire les germes trouvés sur ces espaces.
- Rester à la maison est le meilleur mode de protection.
- S'isoler même si vous présentez des symptômes mineurs.
- Consulter un médecin en cas de fièvre, de toux ou de difficultés à respirer [45].

11- Traitement

Il n'existe pour le moment aucun traitement capable d'éradiquer le virus contre le COVID-19. Le traitement du COVID-19 repose initialement sur la prévention de la contamination. Cependant, la plupart des symptômes de la maladie sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation afin d'évaluer de potentiels traitements thérapeutiques pour la COVID-19. Dans environ 80 % des cas, les patients guérissent spontanément, sans avoir besoin de traitement particulier. Les cas les plus graves sont pris en charge dans des unités de soins intensifs à l'hôpital où ils font l'objet d'une surveillance étroite.

Après de nombreuses études confirmant sa capacité de réduction de l'exacerbation de la pneumonie, la durée des symptômes et le retard de la clairance virale, le tout en l'absence d'effets secondaires sévères, la chloroquine est un traitement efficace pour la prévention et le traitement de la pneumonie à COVID-19. L'hydroxychloroquine a probablement la même action sur les virus

que celle de la chloroquine puisque le mécanisme d'action de ces deux molécules est identique, et l'hydroxychloroquine peut être prescrite pendant de longues périodes, ce qui serait donc le premier choix dans le traitement du COVID-19 [4].

Actuellement, différents médicaments sont utilisés au Maroc, Le Protocole thérapeutique comprend :

- La chloroquine (500 mg en deux prises par jour pendant dix jours) ou de sulfate d'hydroxychloroquine, (200 mg en trois doses par jour pendant dix jours).
- L'azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg / jour du deuxième au 7e jour). Ce traitement est destiné aux patients n'ayant suivi aucune autre thérapie contre le coronavirus. S'il s'avère inefficace, la deuxième option consiste en une association lopinavir / ritonavir 400 mg deux fois par jour, pendant dix jours.
- Des antibiotiques en cas de surinfection bactérienne (amoxicilline, moxifloxacine ou lévofloxacine [23]).

De plus, La société allemande BioNTech, fondée par deux scientifiques, Dr.Ugur Sahin et son épouse, Dr.Ozlem Türeci, s'est associée à Pfizer pour un vaccin contre le coronavirus, BNT162b2, qui s'est révélé efficace à plus de 90%. C'est un vaccin à ARN, il active spécifiquement le système immunitaire grâce à l'injection d'ARN messager. Dans ce cas, les ARN messagers compris pour le vaccin codent pour une version optimisée de la protéine S du SARS-CoV-2. Les résultats de la phase 1 de l'étude clinique avaient démontré que l'injection de BNT162b2 permettait la production de lymphocytes T_{CD4+} et T_{CD8+} spécifiques du *receptor binding domain* et d'autres parties de la protéine S du coronavirus [46].

Au Maroc, la phase 3 des essais cliniques du vaccin chinois anti-COVID de Sinopharm se poursuit pour étudier l'immunogénicité. L'essai de phase 1/2 a montré que le vaccin produisait des anticorps chez des volontaires. [47].

II- La coagulation

1- Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est le processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes déclenchés par une lésion vasculaire et qui concourt à l'arrêt des hémorragies en cas de lésion de la paroi vasculaire, à la prévention des saignements spontanés et des thromboses. Elle joue aussi un rôle dans le maintien de la fluidité sanguine par la mise en jeu de systèmes inhibiteurs [48].

Les principaux acteurs sont la paroi vasculaire, les plaquettes, les facteurs de la coagulation, ceux de la fibrinolyse et d'autres protéines plasmatiques.

L'hémostase se compose de trois étapes essentielles, de la réparation du vaisseau endommagé à sa réimperméabilisation ultérieure (Figure 7) :

- L'hémostase primaire, qui va permettre l'adhésion des plaquettes entre elles au niveau de la lésion et former le clou plaquettaire (ou « thrombus blanc »), destiné à obturer la brèche vasculaire,
- L'hémostase secondaire ou coagulation, correspondant à l'activation des différentes protéines de la coagulation, qui permet la consolidation du premier thrombus en formant un réseau de fibrine insoluble emprisonnant des globules rouges (« thrombus rouge »),
- La fibrinolyse grâce à laquelle la dissolution du caillot de fibrine s'opère sous l'action de la plasmine, rétablissant ainsi la fluidité sanguine.

L'hémostase primaire et la coagulation sont intriquées ; la fibrinolyse est retardée et se développe lorsque le vaisseau et les tissus blessés sont réparés [49].

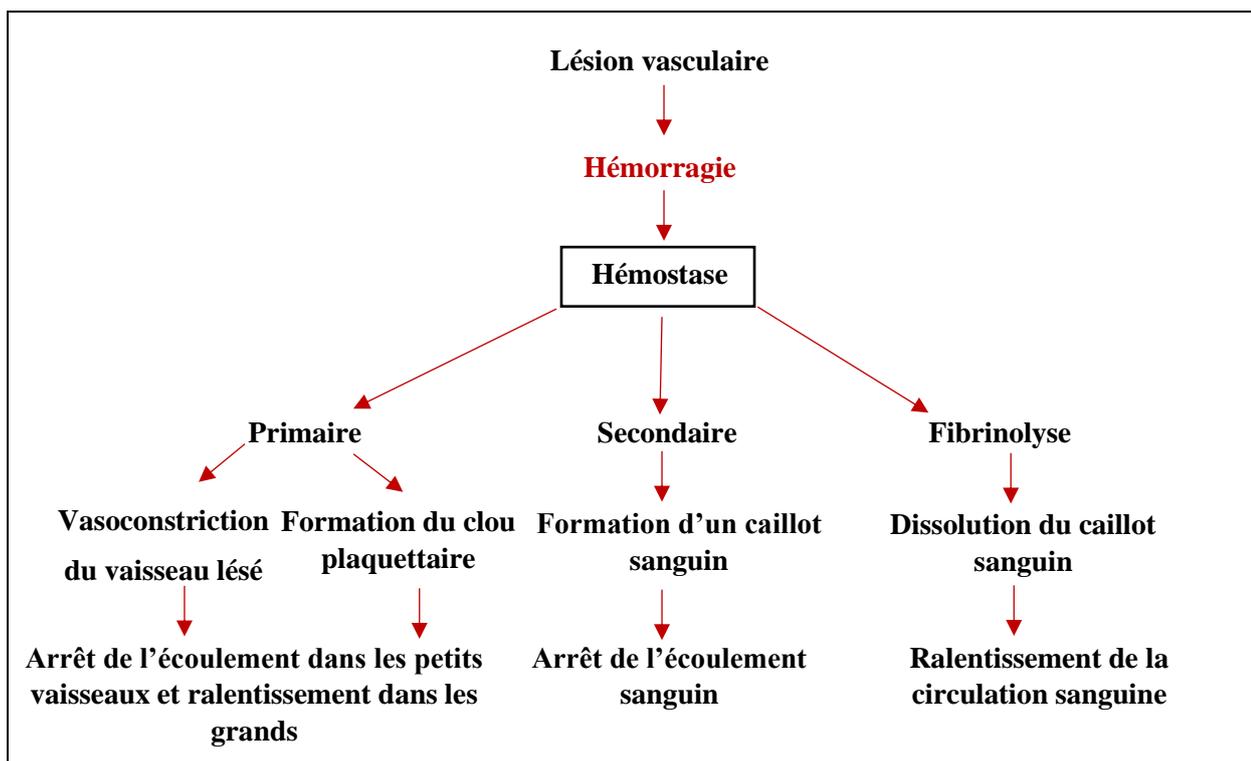


Figure 7: Schéma montrant les différentes étapes de l'hémostase [50]

2- Classification des troubles hémostatiques

Ils sont principalement classés comme troubles de la coagulation et troubles thrombotiques.

a- Troubles de la coagulation

Les troubles de la coagulation ou coagulopathies sont un groupe d'affections (acquises ou héréditaires) du système de la coagulation sanguine. C'est une condition dans laquelle la capacité du sang à coaguler est altérée. Elles sont la cause ou la conséquence des hémorragies obstétricales graves (Figure 8) [51].

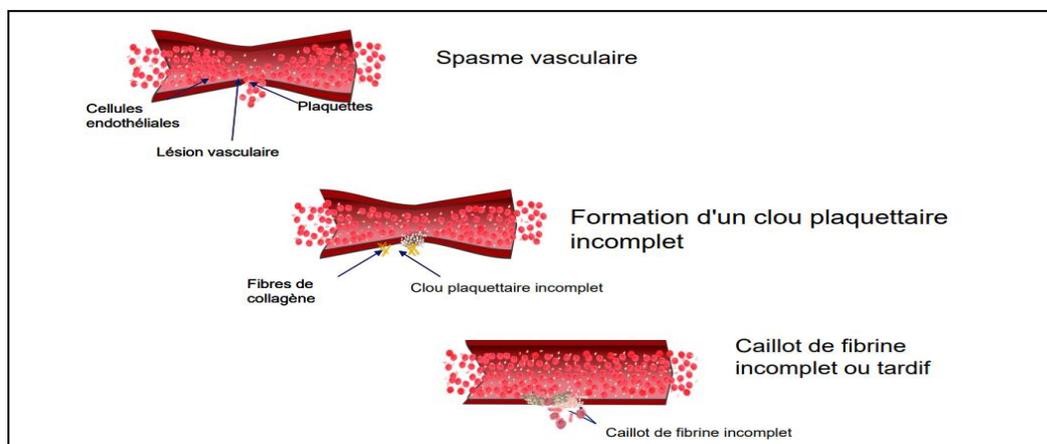


Figure 8: Schéma montrant l'hémostase en cas de troubles de la coagulation [52]

Les troubles de l'hémostase peuvent être classés comme des troubles de l'hémostase primaire et des troubles de l'hémostase secondaire (coagulation).

- **Troubles de l'hémostase primaire**

- Anomalies de la paroi du vaisseau

Le vaisseau sanguin est l'un des composants impliqués dans l'hémostase. Tout dommage structurel de l'endothélium ou du collagène de soutien peut entraîner un saignement. Le purpura vasculaire est donc un groupe de troubles des vaisseaux sanguins qui entraînent des saignements, parfois appelés purpura non thrombocytopénique. Les troubles hémorragiques provoqués par des anomalies de la paroi vasculaire sont classés comme héréditaires ou acquis.

- Congénitale, par ex. Syndrome d'Ehlers-Danlos
- Acquis : effets du vieillissement, carence en vitamine C, réactions médicamenteuses et infections (par ex. Purpura de Henoch-Schönlein).

- Anomalies plaquettaires

Toute diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) ou altération de la fonction plaquettaire entraîne des saignements excessifs après une blessure.

- Troubles plaquettaires quantitatifs : peuvent être dus à une diminution du nombre des plaquettes (thrombocytopénie) ou à une augmentation du nombre (thrombocytose).

- Thrombocytopénie : diminution du nombre de thrombocytes en dessous de 150 000 / μl ($150 \times 10^9 / \text{L}$). C'est une cause importante de saignements excessifs ou anormaux. Peut être due à :
 - Aplasie médullaire : (Auto-immun, alloimmune, médicament induit, infections, coagulation intravasculaire disséminée, anémies hémolytiques microangiopathiques...)
 - Diminution de la production : Maladies primaires généralisées de la moelle osseuse (anémie aplasique), invasion / infiltration de la moelle osseuse (leucémie, cancer disséminé), altération sélective de la production de plaquettes, Médicament induit, infections...)
 - Séquestration
- Thrombocytose : Une numération plaquettaire supérieure à 450 000 / mm^3 .
- Thrombopathie : un trouble de la fonction plaquettaire. Il entraîne des défauts dans la formation du bouchon hémostatique et entraînent ainsi des saignements. Ces troubles sont caractérisés par un temps de saignement prolongé et une numération plaquettaire normale. Les défauts qualitatifs de la fonction plaquettaire peuvent être héréditaires / congénitaux ou acquis.
 - Congénitale : trouble de l'adhésion ou de la sécrétion ou de l'agrégation plaquettaire (par ex. Thrombasthénie de Glanzmann, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Bernard Soulier)
 - Acquis : Peut-être due aux médicaments, à une insuffisance rénale ou aux tumeurs malignes hématologiques [53].
- **Troubles du système de coagulation (troubles de l'hémostase secondaire) :** Les troubles de la coagulation dus à des déficiences en facteurs de coagulation se manifestant par des hématomes ou des saignements prolongés après une lacération ou toute intervention chirurgicale. Des saignements dans les voies gastro-intestinales et urinaires sont également fréquents. Le défaut de coagulation peut être dû à des déficiences héréditaires ou acquises du facteur de coagulation et il peut être quantitatif ou qualitatif.
 - Congénitale : hémophilie A, B ; maladie de von Willebrand ; autres déficits en facteurs de coagulation [XI, VII, II, V, X]
 - Acquis : carence en vitamine K, maladie du foie, coagulation intravasculaire disséminée [53].

b- Troubles thrombotiques

Trois anomalies principales qui provoquent la formation de thrombus (connues sous le nom de triade de Virchow) sont :

- Une lésion endothéliale,
- Une stase ou un flux sanguin turbulent
- L'hypercoagulabilité du sang.

Les lésions endothéliales jouent un rôle important dans la formation de thrombus dans le cœur ou la circulation artérielle. La turbulence prédispose à la thrombose artérielle et cardiaque tandis que la stase est un contributeur majeur à la thrombose veineuse. L'état hypercoagulable constitue un groupe d'affections héréditaires ou acquises qui provoquent une tendance thrombotique pathologique ou un risque de thrombose.

Les troubles thrombotiques dus à des anomalies de l'hémostase peuvent survenir en raison d'anomalies héréditaires et acquises de deux composants de l'hémostase normale : le système de régulation de la coagulation ou le système fibrinolytique.

Ils peuvent être congénitales ou acquises :

- Congénitale
 - Carence en facteurs antithrombotiques : déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S.
 - Augmentation des facteurs prothrombotiques : résistance à la protéine C activée (APC) (mutation du facteur V / facteur de Leiden), prothrombine (mutation G20210A).
- Acquis : défauts du système fibrinolytique [53].

3- Méthodes et tests d'exploration in vitro de la coagulation

La coagulation plasmatique a pour but la formation d'un thrombus solide qui vient renforcer le clou plaquettaire fragile afin d'arrêter l'hémorragie. L'exploration de la coagulation se fait in vitro par plusieurs méthodes destinées à l'étude, soit d'une phase de la coagulation, soit d'un facteur particulier [54].

L'évaluation de la fonction de coagulation a longtemps reposé sur la réalisation de tests de l'hémostase sur plasma isolé. En dehors de la numération plaquettaire, le temps saignement, le temps de céphaline activée (TCA), le temps de Quick (TQ) et le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation (le fibrinogène, les D-Dimères...) sont les examens biologiques les plus fréquemment prescrits pour le dépistage d'une maladie hémorragique, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle [55].

a- La numération plaquettaire

La numération plaquettaire fait partie intégrante de l'examen hématologique complet (numération formule sanguine NFS). Des anomalies de nombre ou de fonction des plaquettes peuvent être associées à des troubles de la coagulation et des maladies hématologiques. Elle se fait à l'aide de compteurs globulaires automatiques [55].

b- Le temps de céphaline activée

C'est le temps de coagulation à 37° d'un plasma citraté pauvre en plaquettes recalcifié en présence de phospholipides (PL), substitut des plaquettes sanguines, et aires d'activation du système contact. Les valeurs de référence chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport temps malade/temps témoin supérieur à 1,2.

Le TCA allongé permet de dépister :

- Une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, FIX ou FXI) ;
- Une anomalie à risque thrombotique (type anticoagulant circulant lupique) ;
- Un déficit asymptomatique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en FXII).

L'allongement du TCA peut être d'origine médicamenteuse et dû à la présence non signalée ou accidentelle dans le prélèvement d'héparine non fractionnée, à rechercher systématiquement [55].

c- Le temps de Quick

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thromboplastine tissulaire. Il explore la thromboplastinofomation exogène, la thrombinofomation et la fibrinofomation. Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en :

- Secondes par rapport à un témoin (10 à 14 sec selon la thromboplastine),
- Pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage (taux de prothrombine : TP, normal de 70 à 100%),
- INR (International Normalised Ratio). $INR = [TQ\ malade / TQ\ témoin]^{ISI}$. (ISI : International Sensitivity Index défini pour chaque thromboplastine afin de faciliter la comparaison des résultats du TQ entre laboratoire dans le cadre de la surveillance des traitements par AVK où ce mode d'expression du résultat est indispensable) [55].

d- Le temps de saignement (TS)

Le temps de saignement permet une exploration globale de l'hémostase primaire in vivo. Il explore les différentes phases de l'hémostase primaire et n'est généralement pas affectée par des carences en facteurs de coagulation. Ce test consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement

après incision superficielle de la peau du patient. La technique d'Ivy est la plus pratiquée. Elle consiste en une petite incision de l'avant-bras après la pose du brassard de prise de tension (avec une pression constante à 40 mmHg), le temps de saignement attendu est compris entre 4 et 8 minutes [53-56].

e- Taux de fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine soluble synthétisée par le foie. L'augmentation de son taux dans le sang indique des syndromes inflammatoires. La mesure du fibrinogène contribue à évaluer la capacité à former des caillots sanguins. Les valeurs normales du fibrinogène dans le sang sont comprises entre 2 et 4 g/L chez l'adulte et l'enfant [57].

f- Dosage des D-dimères

• Définition :

Les D-dimères sont des produits de la dégradation de la fibrine (élément final de la coagulation sanguine) lors du processus de fibrinolyse. La fibrine se dégrade en plusieurs fragments protéiques (monomères de fibrine, dimères de fibrine), dont D et E sont les plus connus. Le fragment D (ou D-dimère) peut être mesuré dans le sang de manière simple et non invasive. La protéine est initialement détectable dans le plasma 1 heure après la formation du caillot de fibrine, restant détectable jusqu'à 7 jours, après quoi le taux commence à diminuer [58].

• Principe :

Les méthodes actuelles de mesures des D-Dimères reposent sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Les méthodes semi-quantitatives (agglutination) suffisent pour confirmer ou exclure un processus de fibrinolyse, en revanche, dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses on utilise des méthodes quantitatives (ELISA). Le taux des D-dimères dans le sang est normalement inférieur 0,50 microgrammes par ml, soit 500 microgrammes par litre. Si le taux de D-dimères s'avère élevé, il y a une suspicion de la présence d'un caillot indiquant une possible thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire [59-60].

• Applications :

La mesure des niveaux de produits de dégradation de la fibrine dans le plasma est utilisée en pratique clinique pour étayer le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée, de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (PE). De plus, la détection de niveaux bas des D-dimères soutient la possibilité de suspendre le traitement anticoagulant chez les patients ayant subi un événement thromboembolique, avec des valeurs élevées persistantes suggérant la nécessité de maintenir le traitement anticoagulant indéfiniment [58].

- **Sensibilité et la spécificité :**

La sensibilité d'un examen correspond à la fréquence des résultats positifs chez les personnes ayant l'affection recherchée. Un examen très sensible est presque toujours positif chez les patients qui ont l'affection recherchée. La spécificité d'un examen correspond à la fréquence des résultats négatifs chez les personnes n'ayant pas l'affection recherchée. Un examen très spécifique est presque toujours négatif chez les patients qui n'ont pas l'affection recherchée [61].

En outre la thromboembolie veineuse (TEV), la concentration des D-dimères peut augmenter avec différents troubles pro-thrombotique, tels que la chirurgie majeure, le traumatisme, la grossesse, le cancer, la septicémie, les varices œsophagiennes et la thrombose artérielle aiguë. Les D-dimères sont donc un marqueur sensible, mais peu spécifique de la TEV, ce qui signifie qu'il n'est pas utile de confirmer le diagnostic. De plus, la concentration des D-dimères augmente à la fois avec l'âge et lorsque les patients sont hospitalisés, ce qui signifie que sa détermination a une utilité limitée dans ces cas. Des concentrations extrêmement élevées des D-dimères peuvent parfois être détectées au cours de la pratique clinique quotidienne [58].

4- Les anticoagulants

a- Définition

Les anticoagulants sont les traitements de référence pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) ou de flutter. Ils agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation, empêchant la formation de fibrine insoluble. Ils sont également utilisés pour la prévention et le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et le traitement de la formation de thrombus dans d'autres endroits. Cette classe de médicaments doit être utilisée avec précaution, car leur utilisation incorrecte peut entraîner une prévention inefficace de la formation de caillots ou des saignements [62].

b- Classes d'anticoagulants

Il existe deux classes thérapeutiques qui sont, encore aujourd'hui, les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques :

- **Les héparines :** Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine (AT). Les formes les plus utilisables en thérapeutique sont les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).
- **Les antivitamines K** qui sont utilisées dans la prévention primaire et secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et dans la prévention d'embolies systémiques. Ils

exercent une inhibition indirecte des facteurs vitamine-K dépendants. Ils ont une action retardée et sont administrables par voie orale.

Les AVK sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes :

- La fenêtre thérapeutique est étroite ;
- Il existe une grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- Il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- Les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser ;
- Le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient [63].

III- Implication du COVID-19 dans la coagulation

La COVID-19 est associée à une coagulopathie thrombogène. Des complications thrombotiques sévères surviennent chez jusqu'à 85% des patients en soins intensifs. Des thromboses peuvent survenir dans toutes les sévérités de COVID-19 et s'étendre de petits à grands caillots de vaisseaux (thromboses microvasculaires, embolies pulmonaires, aorte - thrombus iliaques et mésentériques et accidents vasculaires cérébraux). Cependant, les mécanismes qui sous-tendent cette coagulopathie sont inexplicables. Il existe un lien bien connu entre l'inflammation chronique et la coagulation, mais d'autres processus viraux spécifiques peuvent être en jeu [64].

1- La COVID-19 et les paramètres de l'hémostase

Les anomalies hémostatiques les plus fréquentes avec la COVID-19 comprennent une thrombopénie légère et une augmentation des taux de D-dimères, qui sont associées à un risque plus élevé de nécessiter une ventilation mécanique ; l'admission à l'unité de soins intensifs (USI) ; ou la mort. D'autres anomalies de la coagulation telles que l'allongement du temps de Quick, du rapport normalisé international (INR), l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine et de manière variable à une tendance vers un temps de thromboplastine partielle activée raccourcie. (TCA). Ils conduisent à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) potentiellement mortelle, qui nécessite une vigilance continue et une intervention rapide [65], [66].

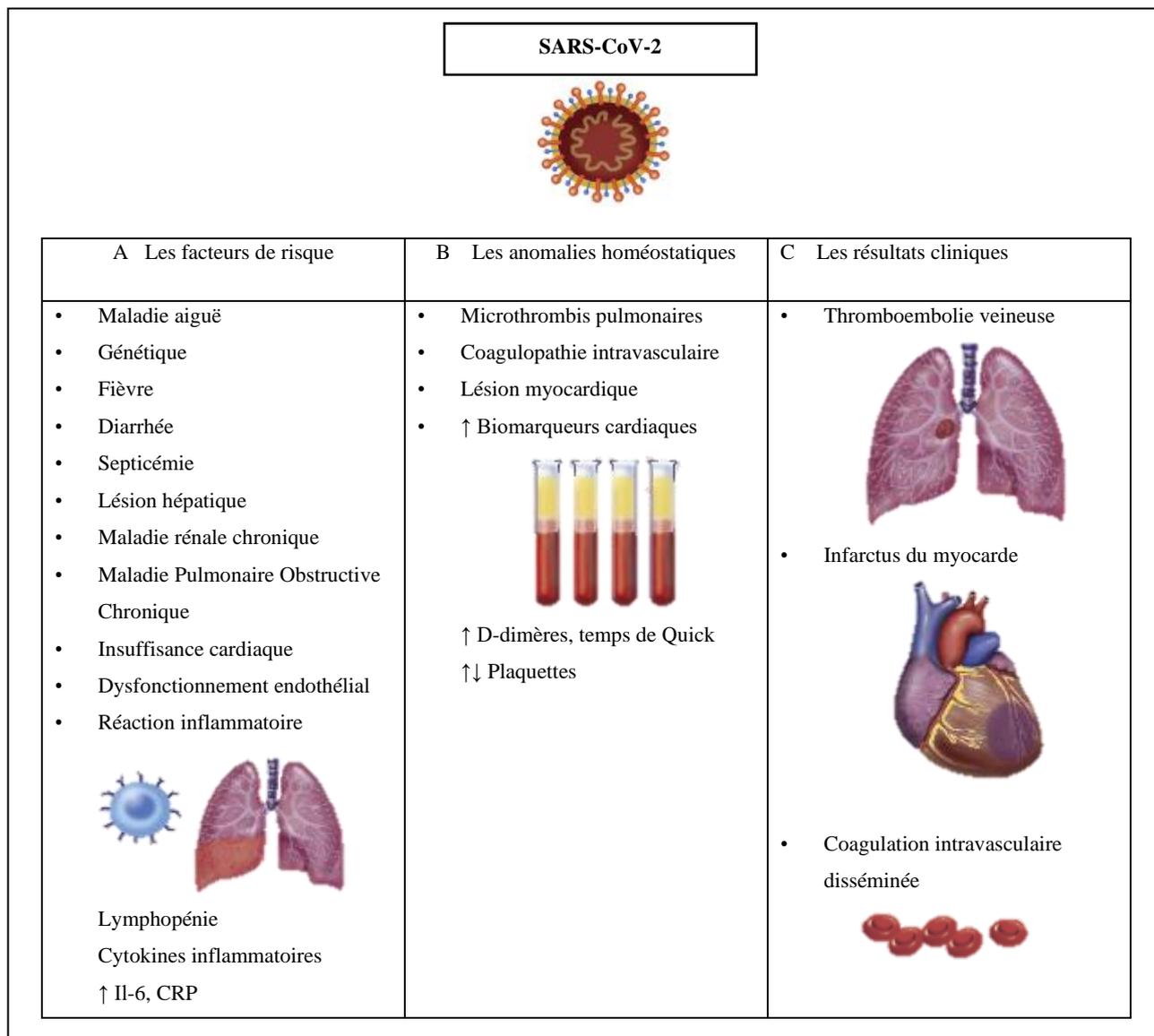


Figure 9: Illustration des mécanismes de la coagulopathie et de la pathogenèse de la thrombose dans la covid-19 [65]

(A) L'infection par le syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) active une réponse inflammatoire, conduisant à la libération de médiateurs inflammatoires. Puis, Une activation endothéliale et hémostatique, avec une augmentation du facteur de von Willebrand. La réponse inflammatoire à une infection sévère est marquée par une lymphopénie et une thrombocytopénie. Les lésions hépatiques peuvent entraîner une diminution de la coagulation et de la formation d'antithrombine.

(B) La COVID 19 peut être associée à des anomalies hémostatiques et à des niveaux élevés de troponine.

(C) L'augmentation de l'état prothrombotique entraîne une thromboembolie veineuse, un infarctus du myocarde ou une coagulation intravasculaire disséminée [65].

2- La coagulation et l'inflammation

L'infection due à des agents pathogènes viraux, bactériens ou fongiques déclenche des réponses inflammatoires systémiques complexes dans le cadre de l'immunité innée. L'activation des systèmes de défense de l'hôte entraîne l'activation ultérieure de la coagulation pendant la réponse immunitaire à l'infection, une surproduction de cytokines pro-inflammatoires conduisant à des

lésions multi-organiques et la génération de thrombine en tant que composants de communication critiques entre les voies d'amplification humorale et cellulaire.

La coagulation est activée par la réponse inflammatoire à travers plusieurs voies procoagulantes. Les polyphosphates, dérivés de micro-organismes, activent les plaquettes, les mastocytes et le facteur XII (FXII) dans la voie de contact de la coagulation, et jouent d'autres rôles en aval dans l'amplification de la réponse procoagulante de la voie intrinsèque de la coagulation. Les compléments contribuent également à l'activation de la coagulation. Bien que la fonction principale de la thrombine soit de favoriser la formation de caillots en activant les plaquettes et en convertissant le fibrinogène en fibrine, la thrombine exerce également de multiples effets cellulaires et peut encore augmenter l'inflammation via les récepteurs activés par les protéines (PAR), principalement PAR-1. La génération de thrombine est étroitement contrôlée par boucles de rétroaction négatives et antithrombotiques physiologiques, tels que l'antithrombine III, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et le système de la protéine C. Au cours de l'inflammation, ces trois mécanismes de contrôle peuvent être altérés, avec des concentrations réduites en raison d'une production réduite et d'une consommation croissante. Cet équilibre procoagulant - anticoagulant défectueux prédispose au développement de la microthrombose, de la coagulation intravasculaire disséminée mis en évidence dans la pneumonie sévère à COVID-19 avec des concentrations élevées des D-dimères.

Les mécanismes moléculaires associés aux agents pathogènes sont des aspects importants des interactions complexes entre la réponse immunitaire et la coagulation et dans la septicémie. Les effets inflammatoires des cytokines se traduisent également par des cellules endothéliales vasculaires activées et des lésions endothéliales avec des propriétés prothrombotiques résultantes. Les patients gravement malades à haut risque de mortalité peuvent bénéficier de stratégies pour inhiber ces réponses, mais le succès des interventions peut dépendre de l'évolution dans le temps et de l'évolution de l'infection. Les inhibiteurs de sérine-protéase circulants, y compris l'antithrombine, l'inhibiteur de la C1 estérase et la protéine C, sont diminués dans le cadre de la réponse inflammatoire à l'infection [67-68].

3- Gestion des coagulopathies

a- La surveillance par les tests de coagulation

Une surveillance régulière au laboratoire chez les patients atteints de COVID-19 est importante pour diagnostiquer une coagulopathie aggravée. Les patients hospitalisés avec une infection au COVID-19 nouvellement confirmée ou présumée doivent subir des tests de coagulation à l'admission, y compris les D-dimères, TQ, TCA, fibrinogène et numération plaquettaire, tests qui peuvent fournir des informations pronostiques utiles [68].

En effet, Il est indispensable de subir une évaluation répétée (tous les 2 à 3 jours) de :

- D-dimères
- Temps de Quick
- Numération plaquettaire

b- Pourquoi doser les D-dimères pour les patients atteints par le COVID-19 ?

La mesure des D-dimères avait été recommandée pour les patients atteints par le Covid-19. D-dimères = 2,0 µg / ml à l'admission pourrait être le seuil optimal pour prédire la mortalité à l'hôpital pour COVID-19. La mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les patients avec des D-dimères $\geq 2,0$ µg / ml que ceux qui ont des D-dimères $<2,0$ µg / ml à l'admission.

Parmi les tests de routine, les D-dimères pourraient être le meilleur marqueur pour améliorer la prise en charge des patients atteints par la COVID-19. En effet, les D-Dimères sont des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse. La coagulation entraîne la formation d'un caillot de fibrine, tandis que la dégradation ultérieure par le système fibrinolytique génère un mélange de produits de dégradation de la fibrine dont les D-Dimères. Dans de rares situations il n'y pas d'élévation du taux de D-Dimères, notamment en cas de petits thrombus, de traitements anticoagulants ou d'anomalies de la fibrinolyse. Néanmoins, de petites quantités de D-Dimères sont présentes dans le plasma de patients sains, en raison du renouvellement physiologique du fibrinogène plasmatique. Une augmentation des taux de D-dimères chez les patients atteints de COVID-19 a soulevé des questions concernant la coexistence d'une thromboembolie veineuse exacerbant l'inadéquation de la perfusion de ventilation [69-70].

c- Traitement

La base de la stratégie de prise en charge est le traitement rapide et opportun de l'infection sous-jacente, cependant, aucun traitement antiviral spécifique pour le SARS-CoV-2 n'est disponible à ce jour. Les considérations générales de gestion devraient inclure :

- L'héparine sous-cutanée de bas poids moléculaire pour tous les patients hospitalisés
- Envisager une thrombose veineuse profonde veineuse chez les patients présentant une détérioration respiratoire rapide et des concentrations élevées de D-dimères
 - Faire une angiographie ou une échographie du système veineux des membres inférieurs pour rechercher les lésions vasculaires et/ou fournir une cartographie des vaisseaux
 - Si le test diagnostique n'est pas possible et qu'il n'y a pas de facteurs de risque hémorragique, envisager une anticoagulation thérapeutique
- Autres interventions (telles que l'échange plasmatique ou l'administration de d'autres anticoagulants ou anti-inflammatoires) sont expérimentales et doivent être envisagées uniquement dans le cadre d'un essai clinique [2].

En effet, les thérapies antithrombotiques (ex. anticoagulants, antithrombine ou thrombomoduline) peuvent être utiles chez les patients atteints de COVID-19 sévère. L'héparine et ses dérivés pour la gestion de la maladie thromboembolique veineuse sont importants, mais ont démontré une efficacité limitée. Cependant, Les analyses examinant les patients avec une coagulation intravasculaire disséminée signalent une diminution de la mortalité et une amélioration de la survie grâce aux prises d'antithrombine et de thrombomoduline [68-71].

d- Prévention

Le concept d'utilisation d'une anticoagulation à dose complète chez les patients atteints de COVID-19 pour prévenir la thrombose microvasculaire au cours d'une infection sévère a été envisagé. Une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée pour les patients hospitalisés atteints de COVID-19 pour prévenir la thromboembolie veineuse et une dose de traitement d'HBPM est envisagée pour ceux dont les concentrations de D-dimères sont significativement élevées en raison de problèmes de thrombus dans la circulation pulmonaire, l'HBPM a également des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être bénéfiques dans COVID-19. Des études antérieures sur la biologie des virus du SARS ont montré que l'héparine in vitro réduisait de 50% l'infectiosité du coronavirus SARS-CoV. Les anticoagulants oraux directs (antithrombine et antifacteur Xa) sont bien établis dans la prévention et la prise en charge de la thromboembolie veineuse, et puisque la thrombine est le principal activateur de PAR-1, et le facteur de coagulation Xa peut induire la production de cytokines pro-inflammatoires via l'activation de PAR-2 et PAR- 1, ces médicaments pourraient être prometteurs pour améliorer la progression de la maladie et la gravité du COVID-19. En effet, les antagonistes de PAR-1 développés comme antiagrégants plaquettaires pour le traitement des maladies cardiovasculaires pourraient potentiellement atténuer les effets délétères associés à l'activation de la cascade de coagulation et à la formation de thrombine. Cibler la thrombine, le facteur de coagulation Xa ou PAR-1, pourrait donc être une approche intéressante pour réduire la microthrombose du SARS-CoV-2, les lésions pulmonaires et les mauvais résultats associés [67-68].

Chapitre II : Matériel et méthode

1- Type d'étude

Il s'agit d'une méta-analyse qui a été effectuée par une recherche systématique via Internet dans les bases de données : PubMed (NCBI) et Google Scholar, en utilisant les mots-clés suivants : « D-dimer » ou « fibrin degradation products » et « COVID 19 » ou « Coronavirus 2019 » ou « SARS-CoV-2 » ou « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 » ou « 2019-nCoV » entre Mars 2020 et Novembre 2020. Les données ont ensuite été analysées et traitées.

2- La sélection des études

La présente étude a été soumise à une évaluation qualitative et indépendante pour collecter un bon nombre d'articles répondant au sujet de notre recherche.

a- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études ont été les suivants :

- Population cible : des patients atteints par la COVID 19
- Mesure du résultat : les valeurs moyennes ou médianes des D-dimères chez les patients atteints par la COVID 19 avec des complications (thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire)
- Méthodologie : des études de cohorte, des études cas-témoin ou des études rétrospectives/prospectives.

b- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Des critères ou des données non claires
- Des articles incomplets ou inaccessibles
- Des articles n'étudiant pas les variables mesurées
- Des revues

c- Critères de jugement

- Connaître les facteurs de risques de mortalité par la maladie COVID 19
- Étudier l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères chez les patients sévères atteints de COVID-19
- Connaître la relation entre les coagulopathies et l'élévation des valeurs des D-dimères avec la maladie
- Étudier la sensibilité et la spécificité du dosage des D-dimères
- Connaître l'intérêt de la thérapie anticoagulante pour les patients atteints par la COVID

d- Le processus de sélection des études

Notre recherche dans les bases de données a abouti à la sélection de 220 publications après la recherche sur PubMed et sur Google Scholar et la sélection initiale des titres et des résumés. Par la suite, 139 études ont été exclues pour le non-respect des critères d'inclusion, donnant 40 études qui répondaient à ces critères et qui ont été incluses dans la méta-analyse pour l'association des valeurs moyennes des D-dimère chez les patients atteints par la COVID -19. Les figures 10 et 11 expliquent le processus et les étapes de sélection des études et de la réalisation de la méta-analyse.

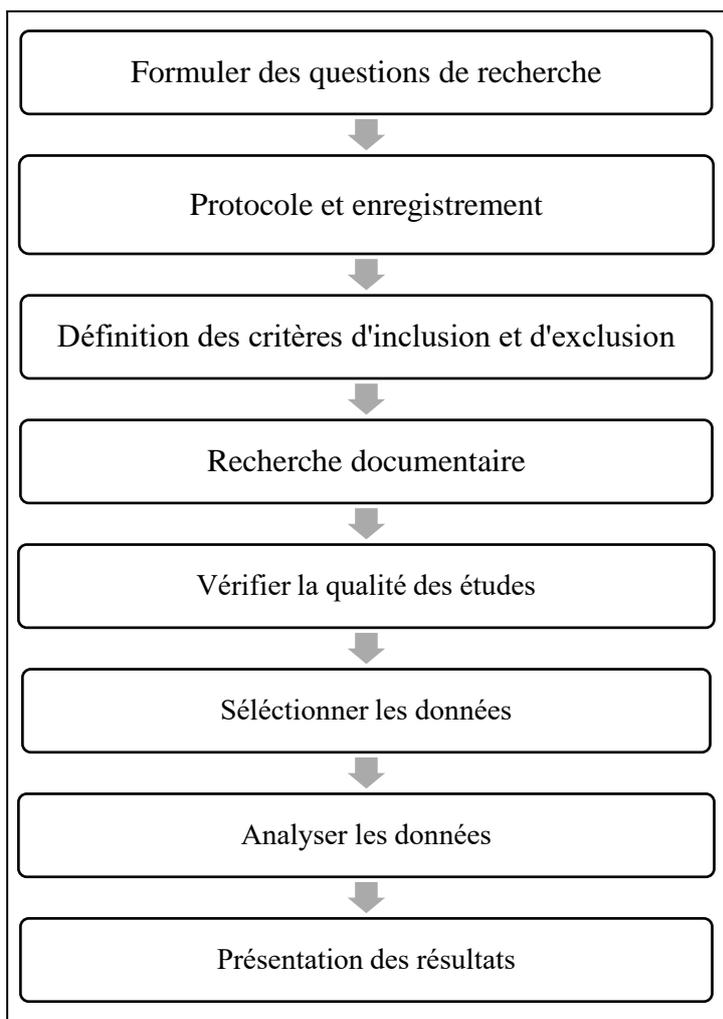


Figure 10: Organigramme illustrant les étapes de la réalisation de la méta-analyse

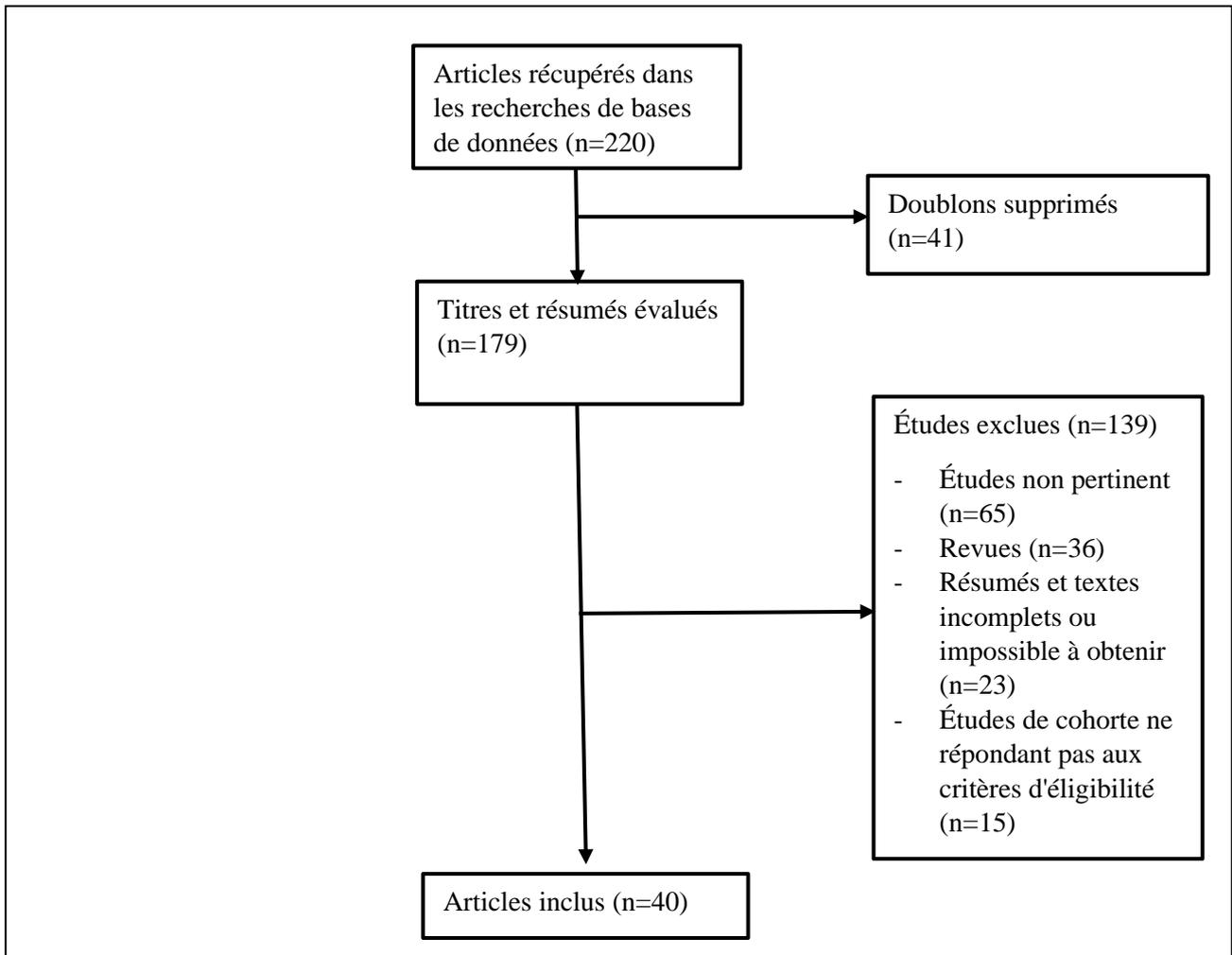


Figure 11: Organigramme décrivant la recherche systématique de la littérature et le processus de sélection des études

3- Sélection des données

Les variables de données suivantes ont été collectées : type de l'étude, période de l'étude, lieu où l'étude a été réalisée, nombre de patients, l'âge médiane, le sexe, le taux de comorbidité, le taux de mortalité et les valeurs moyennes des D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19.

Chapitre III : Résultats

1- Caractéristiques des études

40 études sont incluses dans cette méta-analyse. Ils ont été identifiés grâce aux recherches dans les bases de données. Toutes les études de cohorte, rétrospectives, observationnelle, prospective, monocentrique ou multicentrique des D-dimères en tant que test utilisé pour les patients atteints par la COVID-19 ont été incluses. Les caractéristiques de ces études (l'auteur, le type, la période et le lieu de l'étude) et des participants inclus (le nombre de patients, l'âge et le sexe (nombre et pourcentage des hommes) médians et le taux de comorbidité et de mortalité) sont décrites dans le tableau 3.

Tableau III: Caractéristiques générales spécifiques pour chaque étude incluse dans la présente méta-analyse

Étude no.	Auteur de l'étude	Références	Type de l'étude	Période de l'étude	Lieu de l'étude	Nombre de patients	Age (médian)	Sexe (Hommes, n (%))	Taux de comorbidité	Taux de mortalité
1	F. Zhou et al	[37]	Étude de cohorte rétrospective	Décembre 2019 – Janvier 2020	Wuhan, Chine	191	56 ans	119 (62%)	48%	23.65%
2	L. Zhang et al	[70]	Étude rétrospective	Janvier – Mars 2020	Wuhan, Chine	343	62 ans	169 (49,27%)	35%	3.79%
3	H. Fogarty et al.	[72]	Étude de cohorte rétrospective	Mars – Avril 2020	Dublin, Italie	83	64 ans	55 (66.26%)	80,7%	15.7%
4	Liao et al.	[73]	Étude de cohorte rétrospective	Janvier – Février 2020	Wuhan, Chine	380	46 ans	206 (54%)	48%	14%
5	Guo et al.	[74]	Étude rétrospective	Février 2020	Wuhan, Chine	174	59 ans	76 (43.7%)	80.4%	5.2%
6	J. Fu et al	[75]	Étude rétrospective	Février 2020	Suzhou, chine	75	46 ans	45 (60%)	-	0
7	Yao et al.	[76]	Etude cas-témoins rétrospective	Janvier – Mars 2020	Wuhan, Chine	248	63 ans	135 (54,43%)	-	9.2%
8	Gao et al.	[77]	Étude rétrospective	Janvier – Février 2020	Fuyang, Chine	43	45 ans	26 (60,46%)	-	-
9	Pereira et al.	[78]	Étude de cohorte rétrospective	Mars – Avril 2020	New York, USA	90	57 ans	53 (59%)	-	24%
10	Tang et al.	[79]	Étude de cohorte rétrospective	Janvier – Mars 2020	Wuhan, Chine	449	65 ans	268 (59,68%)	60.6%	29.8%

11	Chen et al.	[80]	Étude rétrospective	Janvier 2020	Wuhan, Chine	21	56 ans	17 (81%)	33.3%	19,05%
12	Chen et al.	[81]	Étude rétrospective	Janvier – Février 2020	Wuhan, Chine	274	62 ans	171 (62,41%)	49 %	41,21%
13	Kocayı Ğit et al.	[82]	Étude de cohorte	Mars – Avril 2020	Sakarya, Turquie	103	69 ans	59 (49,51%)	74.75%	50,48%
14	Tang et al.	[83]	Étude rétrospective	Janvier – Février 2020	Wuhan, Chine	183	54 ans	98 (53,55%)	41.0%	11,47%
15	Cheng et al.	[84]	Étude rétrospective	Février – Mars 2020	Wuhan, Chine	305	65 ans	184 (60,32)	57 %	27.9%
16	Artifoni et al.	[85]	Étude de cohorte rétrospective	Mars – Avril 2020	Nantes et Châteaubriant, France	71	64 ans	43 (60.6%)	-	1,41%
17	Wan et al.	[86]	-	Janvier – Février 2020	Chongqing, Chine	135	47 ans	72 (53.3%)	31.9%	0.74%
18	Demeloro Rodríguez et al.	[87]	Étude observationnelle prospective	Avril 2020	Madrid, Espagne	156	67 ans	102 (65,38%)	-	-
19	Ye et al.	[88]	Étude rétrospective observationnelle	Janvier – Mars 2020	Wuhan, Chine	349	62 ans	173(49.60 %)	-	14,90%
20	Middelkoop et al.	[89]	Étude de cohorte monocentrique	Mars – Avril 2020	Amsterdam, Pays-Bas	198	61 ans	130 (65,65%)	-	19%
21	Zhang et al.	[75]	-	Janvier – Février 2020	Wuhan, Chine	140	57 ans	71 (50.7%)	64.3%	-
22	Cui et al.	[91]	Étude rétrospective	Janvier – Mars 2020	Shanghai, Chine	81	60 ans	37 (46%)	41%	10%
23	Yao et al.	[92]	Étude de cohorte rétrospective	Janvier – Février 2020	Hubei, Chine	108	52 ans	43 (39.8)	-	48%
24	El Aidaoui et al.	[93]	Étude monocentrique, rétrospective, observationnelle	Mars – Mai 2020	Casablanca, Maroc	134	53 ans	73 (54.5%)	45.5%	31.1%
25	Sepulchre et al.	[94]	Étude rétrospective	Mars – Avril 2020	Liège, Belgique	198	62 ans	58.08%	46.46%	10,10%
26	Shah et al.	[95]	Étude observationnelle rétrospective multicentrique	Mars – Mai 2020	Royaume-Uni	187	57 ans	124 (66.3)	-	31.6%
27	Chen et al.	[96]	Étude de cohort	Janvier – Avril 2020	Wuhan, Chine	1859	59 ans	21 (50%)	-	11 %

28	Li et al.	[97]	Étude rétrospective	Janvier – Mars 2020	Wuhan, Chine	102	57 ans	59 (58%)	43%	14,70%
29	Bao et al.	[98]	Étude prospective	Février – Mars 2020	Wuhan, Chine	178	64 ans	106 (59.6%)	93%	3.93%
30	Mouhat et al.	[99]	Étude rétrospective monocentrique	Mars – Avril 2020	Besançon, France	162	65 ans	109 (67,28%)	-	12,96%
31	Berger et al.	[100]	Étude de cohorte	Mars – Avril 2020	New York, USA	2377	61 ans	1495 (62,89%)	-	25.6%
32	Ranucci et al.	[101]	Étude de cohorte prospective	Mars – Avril 2020	Milan, Italie	20	63.9 ans	16 (80 %)	-	60 %
33	Martín-Rojas et al.	[35]	Étude de cohorte rétrospective	Avril – Mai 2020	Madrid, Espagne	206	63.6 ans	131 (63.59%)	78.15 %	8.74 %
34	Tu et al.	[102]	Étude rétrospective	Janvier – Février 2020	Wuhan, Chine	174	60,5 ans	45.40 %	-	14.37 %
35	Liu et al.	[103]	Étude de cohorte rétrospective monocentrique	Décembre – Février 2020	Wuhan, Chine	1190	57 ans	635 (53.4%)	-	13.19 %
36	Mughal et al.	[104]	Étude rétrospective monocentrique	Mars – Avril 2020	New Jersey, États-Unis (USA)	129	63 ans	81 (62.8%)	-	15.5%
37	Chen et al.	[105]	Étude monocentrique, rétrospective et observationnelle	Février – Mars 2020	Wuhan, Chine	88	63 ans	54 (61%)	-	23%
38	Zheng et al.	[106]	Étude rétrospective	Janvier – Février 2020	Chengdu, Chine	99	49 ans	42 (42 %)	41 %	3 %
39	Bastug et al.	[107]	Étude de cohorte rétrospective	Mars – Avril 2020	Ankara, Turquie	191	49 ans	107 (56%)	43.4%	10.5 %
40	Berenguer et al.	[108]	Étude de cohorte nationale rétrospective	Depuis le début de l'épidémie en Espagne Jusqu'au 17 mars 2020	Espagne	4035	72 ans	1666 (58.1%)	46.9	28,13 %

2- Intérêt pronostic des D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19

Le tableau IV présente les résultats des études examinant les médianes des taux des D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19, chez les cas bénins ou modérés et chez les cas critiques (c.-à-d. nécessitant une ventilation ou une admission aux soins intensifs) par la COVID 19.

Les résultats obtenus de l'analyse statistique des données de cette méta analyse révèlent qu'il y a une différence statistiquement significative dans la médiane du taux de D-dimères entre le groupe de cas non sévères et celui de groupe de cas sévères ($p < 0.005$), pour toutes les études incluses à l'exception de l'étude N° 9 ($p = 0.13$) (Tableau IV).

Tableau IV: Association des niveaux élevés des D-dimères avec la sévérité de la maladie chez les patients atteints par la COVID-19 dans les études sélectionnées pour la méta-analyse

Etude no.	Médiane du taux de D-dimères chez la totalité de patients étudiés ($\mu\text{g/mL}$)	Médiane du taux des D-dimères chez les cas non-sévères ($\mu\text{g/mL}$)	Médiane du taux des D-dimères chez les cas sévères ($\mu\text{g/mL}$)	Valeurs P
1	0,8 (0,4-3,2)	0,6 (0,3-1,0)	5,2 (1,5-21,1)	<0.0001
2	0.54 (0.20, 1.41)	0.41 (0.15, 0.69)	4.76 (2,99, 11.9)	<0.001
3	0.732 (0.553-1.580)	0.804 (0.513-1.290)	1.003 (0.536-1.782)	0.018
4	1.24 (0.47-4.58)	0.42 (0.22-0.91)	7.24 (3.39-8.00)	<0.0001
5	0.67 (0.3-1.4)	0.54 (0.25-1.1)	1.15 (0.83-2.11)	<0.01
6	0.21 (0.07-1.22)	0.19 (0.07-1.18)	0.315 (0.07-1.22)	0.001
7	-	0.35 (0.23-0.42)	1.69 (0.91-5.06)	0.000
8	-	0.21 (0.19, 0.27)	0.49 (0.29, 0.91)	0.007
9	1.335 (0.69-3.08)	1.04 (0.66-1.96)	2.2 (0.99-3.81)	0.13
10	1.94 (0.90-9.44)	1.47 (0.78-4.16)	4.70 (1.42-21.00)	<0.01
11	0.5 (0.4-1.8)	0.3 (0.3-0.4)	2.6 (0.6-18.7)	0.029
12	1.1 (0.5-3.2)	0.6 (0.3-1.3)	4.6 (1.3-21.0)	<0.05
13	0.70 (0.368-1.84)	0.52 (0.22-0.89)	0.79 (0.36-2.18)	0.041*
14	0.66 (0.38-1.50)	0.61 (0.35-1.29)	2.12 (0.77-5.27)	<0.001
15	0.8 (0.4-1.7)	0.6 (0.3-1.1)	5.3 (1.3-21.0)	< 0.0001
16	0.79 (0.48-1.61)	0.67 (0.45-1.12)	1.63 (0.86-4.94)	0.0021
17	0.4 (0.2-0.6)	0.3 (0.2-0.5)	0.6 (0.4-1.1)	<0.0001
18	2.148 (1.532-4.002)	2.050 (1.428-3.535)	4.527 (1.925-9.144)	<0.001
19	0.39(0.17-0.95)	0.35(0.15-0.62)	1.81(0.52-9.34)	< 0.001
20	1.1 (0.7 - 2.3)	1.1 (0.7 - 1.6)	2.0 (0.8 - 8.1)	0.006
21	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.3)	0.4 (0.2-2.4)	<0.001
22	-	0.8 \pm 1.2	5.2 \pm 3.0	<0.001
23	1.55 (0.71-2.88)	1.28 (0.61-2.69)	2.16 (0.98-2.67)	<0.001
24	0.54 (0.30-0.87)	0.42 (0.26-0.68)	0.82 (0.54-2.44)	0.001
25	-	1.09 (0.58-1.925)	1.55 (0.92-3.430)	0.0246
26	2.587 (0.950-10.00)	1.264 (0.788-5.535)	6.139 (1.644-10.000)	< 0.001
27	0.4 (0.2, 1.1)	0.4 (0.2, 0.8)	2.5 (0.7, 8)	<0.001

28	0.8(0.5-1.7)	0.7(0.4-1.5)	2.1(1.2-4.4)	0.00
29	0.56 (0.33–1.12)	0.42 (0.28–0.79)	1.05 (0.68–5.90)	0.000
30	1.92 (1.068–4.020)	1.310 (0.80–2.335)	5.364 (2.928–12.275)	<0.001
31	-	0,195 (0,149–0,204)	0,490.5 (0,332–0,928)	<0.001
32	2.02 (0.82–3.6)	0.98 (0.64–2.6)	2.26(1.67–4.90)	0.123
33	0.45 (2.22-0.957)	0.385 (0.214-0.917)	1.472 (0.390-3.238)	0.004
34	-	0.660 (0.370–1.108)	3.306 (1.790–7.512)	< 0.001
35	0.9 (0.4, 2.5)	0.8 (0.4, 1.6)	7.8 (4.5, 56.5)	< 0.0001
36	2.4 (1.0–4.4)	1.5 (0.7–3.3)	4.4 (4.4–4.4)	<0.0001
37	4.35 (1.99, 10.10)	3.10 (1.39, 7.60)	6.41 (2.75, 10.94)	0.020
38	1.41	0.78	2.65	0.000
39	0.44 (0.19–28.4)	0.42 (0.19–28.49)	1.37 (0.22–11.5)	<0.001
40	0.580 (0.339 – 1.040)	0.548 (0.328 – 0.934)	0.740 (0.410 – 1.590)	<0.001

Chapitre IV : Discussion

Un total de 31 études réalisés entre Décembre et Mai 2020, a été inclus dans cette méta-analyse. Le titre, le résumé et le texte intégral de tous les documents qui pouvaient être identifiés sur la base de recherche (Pubmed, Google scholar ...) ont été analysés, et ceux rapportant des informations sur la différence des valeurs des D-dimères entre les patients atteints par la COVID-19 avec ou sans maladie grave ont été inclus dans notre méta-analyse (tableau III et IV).

Fin décembre 2019, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) a été identifié à Wuhan, en Chine. Depuis lors, ce virus s'est rapidement propagé dans le monde. L'augmentation rapide du nombre de personnes atteints par la COVID 19, en particulier les patients critiques ou mortels, a posé un grand défi à la santé publique [109].

I- Facteurs de risques liés à la maladie COVID 19

1- L'âge

Dans une étude visant à discuter des manifestations cliniques et du pronostic des patients atteints du COVID-19 âgés de 60 ans ou plus, l'âge a été identifiés comme un facteur de risque de mortalité [110]. Ce qui est parallèle dans la présente étude (Tableau III). La plupart des participants était âgées de plus que 55 ans. Chen et al. ont indiqué dans leur étude (l'étude n°12) que les patients décédés avaient un âge médian de 62 ans et étaient significativement plus âgés que les patients guéris [81]. De plus, 80% des décès associés au COVID-19 concernaient des adultes âgés de plus que 60 ans. Ainsi, les personnes âgées ont un risque élevé de présenter des complications du COVID-19. Les patients avec un âge avancé ont une réponse immunitaire probablement plus faible ; par conséquent, ils sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la mortalité [111].

2- Le sexe

Le sexe est également un facteur important de risque de mortalité et de réponse à la pandémie de COVID-19. En effet, plusieurs études ont trouvé que la COVID-19 infecte plus d'hommes que de femmes [112]. Une étude a montré que les hommes ont plus du double du taux de mortalité des femmes (70,3 contre 29,7%, $p = 0,016$), indépendamment de l'âge. Les cas des hommes avaient tendance à être plus graves que ceux des femmes. [113]. Corrélativement, dans notre étude, le sexe masculin est bien dominant par rapport au sexe féminin (Tableau III). Chez les patients atteints du SARS-CoV-2, le rôle du sexe dans la mortalité a été observé, donc être un homme double le risque de développer une infection par la COVID 19. Des études ont expliqué l'effet de la différence de sexe dans la mortalité par la COVID-19 par une expression plus élevée du récepteur ACE2 chez les hommes [114].

3- Les comorbidités

Des études antérieures ont décrit que la présence de comorbidités fréquentes augmentait aussi le risque des patients atteints de COVID-19 [115]. Parallèlement, dans notre étude, les comorbidités étaient présentes chez près de la moitié des patients. L'hypertension est la comorbidité la plus courante, suivie du diabète, des maladies cardiovasculaires, des maladies pulmonaires, de l'obésité, ainsi qu'à un taux élevé de tabagisme. Les comorbidités sont donc associées à un risque plus élevé de COVID-19. En effet, la COVID 19 et une mortalité élevée sont associés au diabète. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SARS-CoV-2, à une inflammation chronique ou à une activité de coagulation élevée chez les patients atteints de diabète. Il a été démontré que les traitements du diabète et de l'hypertension avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type I (ARA) augmentent l'expression de l'ACE2, ce qui augmente par conséquent le risque de développer un COVID-19 sévère et mortel [111].

4- La situation géographique

Des études ont montré que les patients situés en Amérique, en Europe et en Asie avaient plus de chances de décès par la COVID-19 [111], [116 -117]. Aussi, des écarts géographiques mondiaux dans l'incidence et la mortalité du COVID-19 ont été observés dans notre étude (Tableau III), comme une incidence plus faible en Afrique, ce qui pourraient être attribués à de nombreuses raisons, notamment les différences comportementales, culturelles et sociales telles que le mauvais statut socio-économique et l'état de santé, le manque de pratiques de recherche, la cohabitation, ainsi que les variations de profils immunitaires, de risque d'infection et de comorbidités [118].

II- Intérêt pronostic des D-dimères

Plusieurs études ont rapporté des paramètres de coagulation anormaux, notamment chez des patients atteints de pneumonie associée au COVID-19 et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Parmi les altérations du système hémostatique identifiées, l'augmentation des niveaux des D-dimères semblent constituer un biomarqueur indépendant de mauvais pronostic du COVID-19, comme indiqué pour la première fois dans les premiers rapports de Chine et confirmé dans différentes séries de patients dans le monde. De plus, ces rapports suggèrent que la COVID-19 pourrait être une forme de coagulation intravasculaire disséminée [35].

De nombreux rapports ont été publiés concernant la coagulopathie chez les patients infectés par COVID-19 depuis l'apparition de la maladie [35]. En parallèle, dans le tableau IV, les études ont rapporté des données de dosage des D-dimères chez les patients hospitalisés avec la COVID-19. On a observé que les valeurs des D-dimères étaient plus élevées chez les cas sévères que chez les cas non sévères. Chen et al (l'étude n°12) ont observé une augmentation d'environ sept fois des valeurs des D-dimers chez les cas sévères de COVID 19 à l'hôpital (la médiane est égale à 4,6 ug

/ ml, IQR: 1,3-21,0 ug / ml) par rapport aux cas non sévères (la médiane est égale à 0,6 ug / ml, IQR: 0,3-1,3 ug / ml) [81]. Tang et al (l'étude n°14) ont également montré des taux de d-dimères 3 à 4 fois plus élevés chez les non survivants par rapport aux survivants [83]. Wang et al et Huang et al ont montré dans des études que les d-dimères étaient significativement élevés chez les patients nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) [107], [119]. Bien que les élévations des D-dimères reconnaissent une étiologie multifactorielle, nos résultats nous amèneraient à conclure que les élévations des D-dimères peuvent être courantes chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19 avec un risque plus important de recours à la ventilation mécanique. Des concentrations élevées des D-dimères sont donc associées à un mauvais pronostic et devraient être surveillées régulièrement au cours de l'hospitalisation des patients en réanimation. Actuellement, de fortes concentrations de D-dimères ont été associées à un taux de mortalité plus élevé. Zhang et al (l'étude n°14) ont rapporté qu'une concentration des D-dimères supérieure à 2,0 µg/ml permettrait de prédire la mortalité dans l'hôpital [70]. Zhou et coll. dans une étude de cohorte rétrospective visant à décrire les facteurs de risque de mortalité et d'évolution clinique, ont rapporté que des D-dimères > 1 µg / ml sont un risque de mortalité [37].

Des études de cohorte suggèrent que l'incidence des complications thromboemboliques chez les patients atteints de COVID-19 varie de 11% à 35% [2]. Les troubles de coagulation (Tels que la thromboembolie veineuse (TEV), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, le syndrome coronarien aigu (SCA) ou l'infarctus du myocarde (IM) et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)) sont relativement fréquemment rencontrés chez les patients atteints par la COVID-19, en particulier chez les cas critiques, ayant des niveaux élevés des D-dimères et qui nécessitent une vigilance continue et une intervention rapide. Ainsi, les patients infectés par la COVID-19 sont à haut risque d'événements thromboemboliques. Notamment, Tang et al (l'étude n°14) ont souligné que la grande majorité des patients atteints par la COVID-19 sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital remplissaient les critères de diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée (71,6 vs 0,6% chez les survivants) [83]. En parallèle, un impact sur le pronostic est évoqué dans une série chinoise rétrospective de 183 patients dans laquelle 71,4 % des patients décédés avaient présenté des signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) contre seulement 0,6 % des survivants [79].

La coagulopathie, caractérisée par des élévations des D-dimères, est associée à la sévérité et à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19. Ceci peut être expliqué, d'une part, par un déséquilibre entre la coagulation et l'inflammation qui peut entraîner un état d'hypercoagulation. Bien que la thrombose initiée par le système immunitaire inné soit supposée limiter la dissémination du SARS-CoV-2, une activation aberrante de ce système peut provoquer des lésions endothéliales entraînant une perte des mécanismes thrombo-protecteurs, une production excessive

de thrombine et un dérèglement de la fibrinolyse et de la thrombose. Les divers composants, y compris les neutrophiles, les plaquettes activées, les facteurs de coagulation, les cytokines inflammatoires et le complément jouent un rôle dans ce processus [120]. D'une autre part, La possibilité d'activation / d'endommagement des cellules endothéliales en raison de la liaison du virus au récepteur ACE2 peut encore augmenter le risque de la thromboembolie veineuse (TEV). La libération d'une grande quantité de médiateurs inflammatoires et l'application d'hormones et d'immunoglobulines chez des patients sévères ou gravement malades peuvent entraîner une augmentation de la viscosité du sang. De plus, la ventilation mécanique et la chirurgie peuvent induire des lésions endothéliales vasculaires. La combinaison de tous ces facteurs ci-dessus peut conduire à la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou même à la possibilité d'une embolie pulmonaire mortelle en raison de la migration du thrombus [66].

De plus, des études antérieures ont montré qu'une infection respiratoire aiguë sévère peut provoquer des lésions des cellules endothéliales et augmenter les taux de facteurs hémostatiques tels que les D-dimères et le vWF (Facteur de von Willebrand) [121]. Aussi, ces infections respiratoires ont été associées aux thromboses veineuses profonde et aux embolies pulmonaires.

De plus, les patients atteints d'une forme critique de COVID-19 sont plus susceptibles d'avoir des complications supplémentaires, notamment une lésion rénale aiguë, une lésion cardiaque aiguë, une insuffisance cardiaque congestive, qui peuvent toutes entraîner une augmentation des niveaux de D-dimères [122].

Toutefois, le dosage des D-dimères reste un test de surveillance et pas de diagnostic des patients atteints par la COVID-19. Il donne des valeurs pronostiques et peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique mais a besoin de d'autres tests complémentaires pour confirmer le diagnostic. En effet, le dosage des D-dimères est un test très sensible mais peu spécifique car il peut détecter les petites quantités de fibrine qui se forment dans diverses situations (infections inflammations, grossesse, hémorragies...).

Demelo-Rodríguez et al (l'étude n°18) ont montré dans leur étude sur une population de 156 patients atteints par la COVID 19 et qui ont bénéficié d'un test des D-dimères que la sensibilité du test était de 95.7% et la spécificité était de 29.3% [87]. Yao et al. (l'étude n°7) ont également montré dans leur étude sur une population de 248 cas de COVID 19 que le dosage des D-dimères a une sensibilité de 83.3% et une spécificité de 71.3% [76]. L'étude de Gao et al. (l'étude n°8) a montré, sur une population 43 cas de COVID 19, que le dosage des D-dimères a une sensibilité de 93,3 % et une spécificité de 75.0% [77]. De plus, il est remarqué dans l'étude n°8 que les valeurs médianes des D-dimères, comme le montre le tableau 4, sont presque proches chez les cas non-sévères et chez les cas sévères. En outre, dans l'étude n°9, la valeur $p=0.13$ ce qui montre que les résultats de cette étude n'étaient pas significatives et que le dosage des D-dimères n'avait aucun

rôle [78]. Auparavant, le manque de spécificité a été considéré comme un inconvénient des D-dimères [77].

III- Intérêt de la thérapie anticoagulante

Face à un risque de thromboembolie veineuse, l'application d'une thérapie anticoagulante est obligatoire chez les patients hospitalisés COVID-19. Une étude rétrospective a montré que les patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont reçu un traitement anticoagulant ont des niveaux de D-dimères bas par rapport aux patients qui n'ont reçu aucun traitement [123]. Aussi, Tang et al (l'étude n°14) ont montré une mortalité plus faible chez les patients ayant reçu de l'héparine plus que 7 jours que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant [79]. Cela suggère que des traitements antithrombotiques précoces et prolongés comme les anticoagulants ou les antithrombines peuvent être utiles chez les cas sévères de COVID-19. De plus, un article récent de Campbell et al. ont noté qu'une infection sévère au COVID-19 est compatible avec une activation excessive du complément, avec des preuves de patients ayant une élévation de LDH, des D-dimères, de bilirubine, une diminution des plaquettes, une anémie légère, des lésions rénales et cardiaques et une microangiopathie thrombotique diffuse, faisant l'hypothèse du bénéfice d'un traitement par les inhibiteurs de compléments, en plus de l'anticoagulation [124]. Dans ce contexte, l'augmentation du risque de thromboembolie veineuse, doit être évaluée chez tous les patients gravement malades admis à l'hôpital et une thérapie anticoagulante doit être administrée à tous ces patients à haut risque selon les directives de pratique clinique en vigueur. Des déclarations récentes de l'ISTH (La société internationale de thrombose et d'hémostase) et de la société Américaine d'hématologie suggèrent que tous les patients hospitalisés atteints du COVID-19 devraient recevoir une anticoagulation d'intensité thérapeutique complète. L'administration d'une anticoagulation prophylactique pourrait limiter l'impact de l'hypercoagulabilité [125-126].

Chapitre V : Conclusion et perspectives

Conclusion :

Cette méta-analyse a pu identifier plusieurs facteurs de risque de décès chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. En particulier, un âge plus avancé, le sexe masculin, les comorbidités, la situation géographique et des niveaux de D-dimères supérieurs à 0,5 µg / mL sont associés à des risques plus élevés de sévérité de la maladie et de décès. La connaissance de ces facteurs peut mieux définir les patients COVID-19 à risque plus élevé, et permettre ainsi une approche plus ciblée et spécifique pour prévenir les décès.

Il existe désormais des preuves incontestables que l'hémostase, en particulier le dosage des D-dimères fournit une contribution essentielle à la prise de décision et aux soins de la COVID 19. C'est un test non invasif, simple, rapide et sensible qui pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 mais il est peu spécifique.

En conclusion, Il y a trois aspects importants dans la prise en charge des patients atteints par la COVID-19 :

- L'identification des patients à haut risque
- Les patients hospitalisés avec une infection à COVID-19 nouvellement confirmée ou présumée doivent subir des tests de coagulation à l'admission, y compris la mesure des D-dimères, test qui peut fournir des informations pronostiques utiles.
- La prise de traitements antithrombotiques de façon précoce et prolongée est bénéfique

Perspectives :

- Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de COVID-19 ont été rapportées, mais les facteurs de risque de mortalité et l'évolution clinique détaillée de la maladie n'ont pas été bien décrits, ce qui nécessite de faire beaucoup plus de recherches là-dessus.
- Des études sont nécessaires pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de limiter l'hypercoagulabilité, réduire le risque thrombotique et les effets indésirables chez les patients atteints par la COVID-19 présentant un risque élevé d'événements thrombotiques artériels et veineux et d'améliorer les résultats.
- Des études doivent être menées pour déterminer exactement pourquoi le sexe masculin est bel et bien un facteur de risque pour une forme grave de la maladie.
- Durant ma recherche sur la COVID 19, je n'ai pas eu l'occasion de faire des recherches sur le terrain à cause de la pandémie. Mes perspectives sont de continuer à faire des recherches

dans ce sens pour faire des études génétiques, génomiques et hématologique sur le SARS-COV-2.

Références bibliographiques

- [1] M. F. Mohamed, G. E.-D. A. Abuo-Rahma, A. M. Hayallah, M. A. Aziz, A. Nafady, et E. Samir, « Molecular docking study reveals the potential repurposing of histone deacetylase inhibitors against COVID-19 ».
- [2] M. Levi, J. Thachil, T. Iba, et J. H. Levy, « Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 », *Lancet Haematol.*, vol. 7, n° 6, p. e438, 2020.
- [3] T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, et J. Thachil, « Coagulopathy in COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 9, p. 2103-2109, 2020.
- [4] R. Ait Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. *Electron J Gen Med.* 2020; 17 (4): em204 », 2020.
- [5] J. Xu et al., « Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, n° 2, p. 244, 2020.
- [6] Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, « Coronavirus ».
- [7] C. S. G. of the International, « The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 », *Nat. Microbiol.*, vol. 5, n° 4, p. 536, 2020.
- [8] S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, n° 4, p. 2006-2011, 2020.
- [9] National Institute of Health (NIH), « Novel coronavirus structure reveals targets for vaccines and treatments ». <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments> (consulté le nov. 25, 2020).
- [10] « <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov> », nov. 25, 2020.
- [11] Y. Toyoshima, K. Nemoto, S. Matsumoto, Y. Nakamura, et K. Kiyotani, « SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19 », *J. Hum. Genet.*, p. 1-8, 2020.
- [12] L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogens*, vol. 9, n° 5, p. 331, 2020.
- [13] M. Ceccarelli, M. Berretta, E. V. Rullo, G. Nunnari, et B. Cacopardo, « Editorial—Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 24, p. 2781-2783, 2020.
- [14] E. Petersen et al., « Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics », *Lancet Infect. Dis.*, 2020.
- [15] Y.-F. Tu et al., « A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 7, p. 2657, 2020.
- [16] A. A. Rabaan et al., « SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview », *Infez Med*, vol. 28, n° 2, p. 174-184, 2020.
- [17] A. Bahrami et G. A. Ferns, « Genetic and pathogenic characterization of SARS-CoV-2: a review », *Future Virol.*, vol. 15, n° 8, p. 533-549, 2020.

- [18] Y.-Z. Zhang et E. C. Holmes, « A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2 », *Cell*, 2020.
- [19] N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul, G. Ippolito, et E. Petersen, « COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? », *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020.
- [20] J. Sun et al., « COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives », *Trends Mol. Med.*, 2020.
- [21] « Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde », https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html (consulté le déc. 01, 2020).
- [22] M. A. Daw, A. H. El-Bouzedi, M. O. Ahmed, et Y. Cheikh, « Spatial Distribution and Geographic Mapping of COVID-19 in Northern African Countries; A Preliminary Study », *J Clin Immunol Immunother*, vol. 6, p. 032, 2020.
- [23] R. El Kahkahi, M. Moustaine, M. Hafidi, R. Zouhair, et R. Errakhi, « Coronavirus disease (COVID-19) in Morocco: situation update and proposed remedial measures », *Germs*, vol. 10, n° 2, p. 129, 2020.
- [24] « <https://www.coronavirus-statistiques.com/stats-pays/coronavirus-nombre-de-cas-maroc/> », nov. 14, 2020.
- [25] « L'évolution de la pandémie du coronavirus par jour au Maroc », <https://m.le360.ma/covidmaroc/> (consulté le nov. 27, 2020).
- [26] S. P. Adhikari et al., « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, n° 1, p. 1-12, 2020.
- [27] X. Jin et al., « Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms », *Gut*, vol. 69, n° 6, p. 1002, juin 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
- [28] World Health Organization, disponible sur:
« <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> ».
- [29] « Ministère de la santé, Organisation mondiale de la santé ». Disponible sur:
https://www.bfmtv.com/international/infographie-quels-sont-les-symptomes-du-coronavirus_AN-202002260054.html. Consulté le : nov. 27, 2020.
- [30] M. Schiller et al., « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, n° 2, p. 81-87, 2020.
- [31] J. Wang et al., « Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series », *J. Thromb. Haemost.*, 2020.
- [32] H. Zhang et al., « Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 1958-1964, 2020.
- [33] M. K. Nadim et al., « COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup », *Nat. Rev. Nephrol.*, oct. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.
- [34] S. Shi, M. Qin, et B. Yang, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury—Reply », *JAMA Cardiol.*, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.2456.
- [35] R. M. Martín-Rojas et al., « COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system », *Eur. J. Haematol.*, 2020.

- [36] C. Iadecola, J. Anrather, et H. Kamel, « Effects of COVID-19 on the nervous system », *Cell*, 2020.
- [37] F. Zhou et al., « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study », *The Lancet*, 2020.
- [38] T. Mikami et al., « Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City », *J. Gen. Intern. Med.*, p. 1-10, 2020.
- [39] « Préconisations ESC pour le diagnostic et la prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la pandémie COVID-19 ». Société française de cardiologie.
- [40] J. F.-W. Chan et al., « Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 5, 2020.
- [41] A. Tahamtan et A. Ardebili, « Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results », 2020.
- [42] Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir, « DIAGNOSTIC TESTING FOR COVID-19 », mai 2020.
- [43] Health Technology Assessment Lab, « Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 », mai 2020.
- [44] « Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ». avr. 16, 2020.
- [45] World Health Organisation, « Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public ».
- [46] A. Vogel et al., « A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates », *bioRxiv*, 2020.
- [47] « Point sur les vaccins anti-coronavirus Des avancées vitales pour nous ». Consulté le : déc. 02, 2020. Disponible sur : https://www.sille-asso.org/offres/doc_inline_src/613/DOC114+Un+point+sur+les+vaccins+anti-covid19.pdf.
- [48] K. M. Seré et T. M. Hackeng, « Basic mechanisms of hemostasis », in *Seminars in vascular medicine*, 2003, vol. 3, n° 01, p. 003–012.
- [49] Mr. ELKHAZRAJI Abdelhak, « Pharmacogénétique de l'Acenocoumarol : Les gènes impliqués dans la variabilité de la réponse et proposition d'un algorithme prédictif de la dose pour la population marocaine », 2019.
- [50] Hémostase : définition, schéma, les trois étapes de l'hémostase. Disponible sur : « <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaïque-de-reactions-ordonnees.html> », consulté le: nov. 26, 2020.
- [51] B. J. Hunt, « Bleeding and coagulopathies in critical care », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 9, p. 847-859, 2014.
- [52] DR.N. SALHI, « Les coagulopathies ».
- [53] R. Nayak, S. Rai, et A. Gupta, *Essentials in hematology and clinical pathology*. JP Medical Ltd, 2011.
- [54] N. Louati, I. AMOR, G. Daoued, et J. GARGOURI, « Effet de l'anticoagulant et de la conservation des échantillons sanguins sur les tests d'exploration de la coagulation - effect of anticoagulant and storage of blood samples from clotting exploration tests », *J. L'Information Médicale Sfax*, p. 22, 2016.
- [55] F. Jobin, *L'hémostase*. Presses Université Laval, 1995.
- [56] J.-J. Lehot et M. Cannesson, *Les monitorages des paramètres physiologiques en situation critique*. Arnette, 2012.

- [57] X. Bossuyt et J.-M. Boeynaems, *Repres en diagnostic de laboratoire*. Garant, 2001.
- [58] V. Gomez, J. de Miguel-Diez, A. K. Portillo, R. Nieto, L. Garcia, et D. J. Castro, « D-dimer specificity for the diagnosis of acute symptomatic pulmonary embolism », *J. Hematol. Thromboembolic Dis.*, 2014.
- [59] J.-Y. Sottiaux, J. Favresse, J. Douxfils, B. Chatelain, H. JACQMIN, et F. Mullier, « " Dosage des D-dimères : variables pré-analytiques, analytiques, post-analytiques et applications cliniques », *Rev. Trib. Hémostase*, vol. 1, 2019.
- [60] J. P. Antovic et M. Blombäck, *Essential guide to blood coagulation*. Wiley Online Library, 2013.
- [61] La revue prescrire tome 32 N° 340, « Lectures critiques Prescrire B. A. -BA N° 3 : Sensibilité, spécificité » 2012.
- [62] H. O. N. Tsai, « Pharmacological Review of Anticoagulants », in *Anticoagulation drugs- the Current State of the Art*, IntechOpen, 2019.
- [63] « Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique ». 2011 2010.
- [64] M. W. Lo, C. Kemper, et T. M. Woodruff, « COVID-19: complement, coagulation, and collateral damage », *J. Immunol.*, vol. 205, n° 6, p. 1488-1495, 2020.
- [65] B. Bikdeli et al., « COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, n° 23, p. 2950, juin 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [66] E. Terpos et al., « Hematological findings and complications of COVID-19 », *Am. J. Hematol.*, 2020.
- [67] R. J. Jose et A. Manuel, « COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation », *Lancet Respir. Med.*, 2020.
- [68] J. M. Connors et J. H. Levy, « COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 135, n° 23, p. 2033-2040, 2020.
- [69] M. JAFFRELOT, « Marqueurs biologiques de la thrombose ».
- [70] L. Zhang et al., « D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 6, p. 1324-1329, 2020.
- [71] G. Lippi et E. J. Falavero, « D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis », *Thromb. Haemost.*, vol. 120, n° 5, p. 876, 2020.
- [72] H. Fogarty et al., « COVID19 coagulopathy in Caucasian patients », *Br. J. Haematol.*, 2020.
- [73] D. Liao et al., « Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study », *Lancet Haematol.*, vol. 7, n° 9, p. e671-e678, 2020.
- [74] W. Guo et al., « Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, p. e3319, 2020.
- [75] J. Fu et al., « The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China », *Thromb. Res.*, 2020.
- [76] Y. Yao et al., « D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study », *J. Intensive Care*, vol. 8, n° 1, p. 1-11, 2020.
- [77] Y. Gao et al., « Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 », *J. Med. Virol.*, 2020.
- [78] M. R. Pereira et al., « COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter », *Am. J. Transplant.*, 2020.

- [79] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, et Z. Sun, « Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 5, p. 1094-1099, 2020.
- [80] G. Chen et al., « Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 », *J. Clin. Invest.*, vol. 130, n° 5, 2020.
- [81] T. Chen et al., « Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study », *Bmj*, vol. 368, 2020.
- [82] H. Kocayİğİt et al., « Characteristics and Outcomes of Critically Ill Patients with Covid-19 in Sakarya, Turkey: A Single Center Cohort Study. », *Turk. J. Med. Sci.*, 2020.
- [83] N. Tang, D. Li, X. Wang, et Z. Sun, « Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 4, p. 844-847, 2020.
- [84] A. Cheng et al., « Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-Dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, n° 3, p. 106110, 2020.
- [85] M. Artifoni et al., « Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors », *J. Thromb. Thrombolysis*, p. 1, 2020.
- [86] S. Wan et al., « Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing », *J. Med. Virol.*, 2020.
- [87] P. Demelo-Rodríguez et al., « Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels », *Thromb. Res.*, 2020.
- [88] W. Ye et al., « Dynamic changes of D-Dimer and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as prognostic biomarkers in COVID-19 », 2020.
- [89] S. Middeldorp et al., « Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, 2020.
- [90] J. Zhang et al., « Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China », *Allergy*, 2020.
- [91] S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu, et F. Wang, « Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, 2020.
- [92] Q. Yao et al., « Retrospective study of risk factors for severe SARS-Cov-2 infections in hospitalized adult patients. », *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2020.
- [93] K. El Aidaoui et al., « Predictors of Severity in Covid-19 Patients in Casablanca, Morocco », *Cureus*, vol. 12, n° 9, 2020.
- [94] E. Sepulchre et al., « COVID-19: contribution of clinical characteristics and laboratory features for early detection of patients with high risk of severe evolution », *Acta Clin. Belg.*, p. 1-7, 2020.
- [95] A. Shah et al., « Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study », *Crit. Care*, vol. 24, n° 1, p. 1-10, 2020.
- [96] L. Chen et al., « Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19 », *Leukemia*, vol. 34, n° 8, p. 2173-2183, 2020.
- [97] K. Li et al., « Radiographic findings and other predictors in adults with Covid-19 », *MedRxiv*, 2020.

- [98] C. Bao et al., « SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients », *Exp. Hematol. Oncol.*, vol. 9, n° 1, p. 1-8, 2020.
- [99] B. Mouhat et al., « Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients », *Eur. Respir. J.*, vol. 56, n° 4, 2020.
- [100] J. S. Berger et al., « Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19 », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 40, n° 10, p. 2539-2547, 2020.
- [101] M. Ranucci et al., « Covid-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 11, p. 3487, 2020.
- [102] W.-J. Tu, J. Cao, L. Yu, X. Hu, et Q. Liu, « Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan », *Intensive Care Med.*, p. 1-4, 2020.
- [103] J. Liu et al., « Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study », *Ann. Intensive Care*, vol. 10, n° 1, p. 1-21, 2020.
- [104] M. S. Mughal et al., « COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity », *Respir. Med.*, vol. 172, p. 106130, 2020.
- [105] S. Chen, D. Zhang, T. Zheng, Y. Yu, et J. Jiang, « DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19 », *J. Thromb. Thrombolysis*, p. 1-7, 2020.
- [106] Y. Zheng et al., « Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu », *J. Clin. Virol.*, p. 104366, 2020.
- [107] A. Bastug et al., « Clinical and laboratory features of COVID-19: predictors of severe prognosis », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 88, p. 106950, 2020.
- [108] J. Berenguer et al., « Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 26, n° 11, p. 1525-1536, 2020.
- [109] Z. Zheng et al., « Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis », *J. Infect.*, 2020.
- [110] C. Leung, « Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: a review of clinical data in China », *Mech. Ageing Dev.*, p. 111255, 2020.
- [111] O. Albitar, R. Ballouze, J. P. Ooi, et S. M. S. Ghadzi, « Risk factors for mortality among COVID-19 patients », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 166, p. 108293, 2020.
- [112] G. Sharma, A. S. Volgman, et E. D. Michos, « Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected? », *Case Rep.*, vol. 2, n° 9, p. 1407-1410, 2020.
- [113] J.-M. Jin et al., « Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality », *Front. Public Health*, vol. 8, p. 152, 2020.
- [114] Q.-L. Zheng, T. Duan, et L.-P. Jin, « Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface », *Reprod. Dev. Med.*, vol. 4, n° 1, p. 7, 2020.
- [115] B. Wang, R. Li, Z. Lu, et Y. Huang, « Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis », *Aging*, vol. 12, n° 7, p. 6049, 2020.
- [116] R. Bergquist et L. Rinaldi, « COVID-19: Pandemonium in our time », *Geospatial Health*, vol. 15, n° 1, 2020.
- [117] G. Ruocco, M. Feola, et A. Palazzuoli, « Hypertension prevalence in human Coronavirus: The role of ACE system in infection spread and severity », 2020.

- [118] M. Pareek et al., « Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority », *The Lancet*, vol. 395, n° 10234, p. 1421-1422, 2020.
- [119] C. Huang et al., « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, 2020.
- [120] M. E. Colling et Y. Kanthi, « COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms », *Vasc. Med.*, vol. 25, n° 5, p. 471-478, 2020.
- [121] M. Van Wissen et al., « Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, n° 7, p. 1432, 2011.
- [122] A. Bansal et al., « A Systematic Review and Meta-analysis of D-Dimer Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *medRxiv*, 2020.
- [123] A. Hanif et al., « Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience », *Ann. Hematol.*, vol. 99, n° 10, p. 2323-2328, 2020.
- [124] J. S. Rico-Mesa, D. Rosas, A. Ahmadian-Tehrani, A. White, A. S. Anderson, et R. Chilton, « The role of anticoagulation in COVID-19-induced hypercoagulability », *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 22, n° 7, p. 1-6, 2020.
- [125] J. Thachil et al., « ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 5, p. 1023-1026, 2020.
- [126] L. Satre Buisson, « Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur », *Prat. En Anesth. Reanim.*, vol. 24, n° 4, p. 190-195, sept. 2020, doi : 10.1016/j.pratan.2020.07.007.

ملخص : منذ ديسمبر 2019 ، ظهر في ووهان تفشي مرض كوفيد-19 الناتج عن فيروس « SARS-CoV-2 » ، وأصبح فيما بعد وباء عالمياً. ينتقل بشكل رئيسي من خلال الاقتراب من الأشخاص المصابين و تتمثل الأعراض الأكثر شيوعاً لمرض كوفيد-19 في الحمى والإرهاق والسعال الجاف.

تمكنا من خلال تحليل تجميحي من تحديد العديد من العوامل المرتبطة بخطورة المرض و الموت كالتقدم في السن ، الجنس الذكري، أمراض ثانوية، الموقع الجغرافي ، و مستويات مرتفعة ل D-dimer. يمكن اختبار D-dimer أن يتنبأ بشكل فعال بشدة المرض أو الوفاة لدى مرضى الكوفيد-19، لكنه ليس محدد للغاية.

كلمات مفتاحية: فيروس SARS-CoV-2، وباء COVID 19، D-dimer، تجلط الدم.

Abstract: Since December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in Wuhan, and subsequently becomes a global epidemic. It is mainly transmitted through close contact with the infected people and the main symptoms of the disease are fever, fatigue and a dry cough.

Our work developed in the form of a meta-analysis and a systemic review has been able to identify several risk factors for death in patients hospitalized with COVID-19, such as: advanced age, male gender, comorbidities, geographic location, and elevated D-dimer levels. The dosage of D-dimer could effectively predict the severity or mortality in patients with COVID-19 and provide an essential contribution to decision-making and COVID 19 care, but it is not very specific.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimer, coagulopathy and thrombosis.

Résumé : Depuis décembre 2019, une maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est apparue à Wuhan et devient par la suite une épidémie mondiale. Elle se transmet essentiellement par un contact rapproché avec des personnes infectées. Les symptômes principaux de la maladie sont la fièvre, la fatigue et une toux sèche.

Notre travail élaboré sous forme de méta-analyse et de revue systématique a pu identifier plusieurs facteurs de risque de décès chez les patients hospitalisés pour la COVID-19. Notamment, un âge avancé, le sexe masculin, les comorbidités, la situation géographique et des niveaux élevés de D-dimères. Le dosage des D-dimères pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 et fournir une contribution essentielle à la prise de décision et aux soins de la COVID 19, mais il est peu spécifique.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimère, coagulopathie et thrombose.